

Japanese Patent Publication (A)**Japanese Patent Publication A 10-273488**

Publication date: October 13, 1998

Application Number: 10-16763

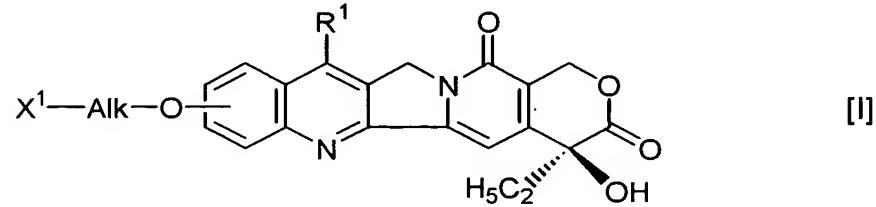
5 Applicant: TANABE SEIYAKU CO., LTD.

Inventors: Kenji TSUJIHARA, et al.

SUMMARY OF INVENTION:

The present invention relates to a medicament containing, as an active ingredient, a camptothecin derivative which is prepared by binding a camptothecin compound of the formula [I]:

[Chemical formula 3]



wherein R¹ is a substituted or unsubstituted lower alkyl group, X¹ is a group of the formula: -NHR² (R² is a hydrogen atom or a lower alkyl group) or a hydroxy group and Alk is a straight or branched chain alkylene group optionally interrupted by an oxygen atom, and a polysaccharide having carboxyl groups via an amino acid or a peptide.

Further, the present invention relates to an anti-tumor agent containing the above camptothecin derivative as an active ingredient.

20 The camptothecin derivative or its pharmacologically acceptable

salt which is an active ingredient of the present invention is preferably administered parenterally (e.g. intravascular injection) and it is usually administered in the form of a liquid preparation (e.g. solution, suspension or emulsion). The form of the medicament of the present invention is preferably in the form of injections or drip transfusions prepared with saline solution or aqueous glucose solution.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-273488

(43)公開日 平成10年(1998)10月13日

(51)Int.Cl.⁵
C 0 7 D 491/22
A 6 1 K 31/47
識別記号
ADU
ADV

F I
C 0 7 D 491/22
A 6 1 K 31/47
ADU
ADV

審査請求 未請求 請求項の数18 ○ L (全 44 頁)

(21)出願番号 特願平10-16763
(22)出願日 平成10年(1998)1月29日
(31)優先権主張番号 特願平9-17280
(32)優先日 平9(1997)1月31日
(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000002956
田辺製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
(72)発明者 辻原 健二
埼玉県浦和市大字大牧1149番地133
(72)発明者 川口 隆行
東京都豊島区巣鴨1丁目15番2-406号
(72)発明者 奥野 哲
埼玉県三郷市早稲田8-5-18
(72)発明者 矢野 敏朗
埼玉県浦和市上木崎1-2-20 セルテー
ヌ上木崎502
(74)代理人 弁理士 箕浦 繁夫

(54)【発明の名称】 医薬組成物

(57)【要約】

【課題】 副作用が少なくかつ著しく増強された抗腫瘍作用を有するカンプトテシン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物を提供する。

【解決手段】 7-置換カンプトテシンに特定のアミノアルコキシ基またはヒドロキシアルコキシ基を導入し、該化合物をアミノ酸またはペプチドを介してカルボキシル基を含有する多糖類と結合させてなるカンプトテシン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物。

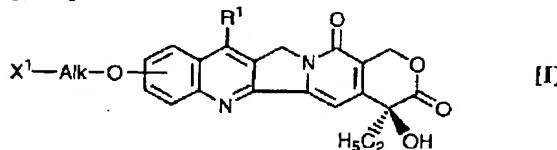
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



【式中、R¹は置換または非置換低級アルキル基、X¹は式：-NHR² (R²は水素原子または低級アルキル基を表す) または-OHで示される基、A1kは酸素原子が介在していることのある直鎖または分岐鎖アルキレン基を表す】で示される化合物とカルボキシル基を有する多糖類とがアミノ酸またはペプチドを介して結合してなる多糖類誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項2】 化合物【I】のX¹とカルボキシル基を有する多糖類とがアミノ酸またはペプチドを介して結合してなる請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】 多糖類のカルボキシル基の一部または全部とアミノ酸またはペプチドのアミノ基が酸アミド結合し、このアミノ酸またはペプチドにおけるカルボキシル基の全部または一部と化合物【I】のX¹とが酸アミド結合またはエステル結合してなる請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】 多糖類のカルボキシル基の一部または全部とアミノ酸またはペプチドのN末端アミノ基とが酸アミド結合し、このアミノ酸またはペプチドのC末端カルボキシル基と化合物【I】のX¹とが酸アミド結合またはエステル結合してなる請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】 化合物【I】のX¹が式：-NHR² (R²は前記に同じ) であり、カルボキシル基を有する多糖類がカルボキシメチル化されたデキストランまたはブルランであり、両成分がペプチドを介して結合してなる請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】 化合物【I】のR¹が保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいメルカプト基および保護されていてもよいアミノ基からなる基より選ばれる基で置換された低級アルキル基、または非置換低級アルキル基である請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】 化合物【I】のR¹が非置換低級アルキル基、X¹がアミノ基、A1kが直鎖または分岐鎖アルキレン基 (酸素原子が介在していない) である請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】 A1kが直鎖アルキレン基 (酸素原子が介在していない) である請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】 該ペプチドがグリシルーグリシルーエルニルアラニルーグリシン、グリシルーグリシン、グリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシン、グリシルーグ

リシルーグリシルーグリシン、グリシルーグリシルーエルニルアラニルーグリシンまたはLもしくはD-フェニルアラニルーグリシンである請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】 化合物【I】のR¹がエチル基、A1kがトリメチレン基、テトラメチレン基またはペンタメチレン基である請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】 該ペプチドがグリシルーグリシルーエルニルアラニルーグリシンであり、化合物【I】のX¹-A1k-O-が3-アミノプロピルオキシ基であって、カンプトテシン骨格10位に結合している請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】 該ペプチドがグリシルーグリシンであり、化合物【I】のX¹-A1k-O-が3-アミノプロピルオキシ基であって、カンプトテシン骨格10位に結合している請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項13】 該ペプチドがグリシルーグリシルーグリシンであり、化合物【I】のX¹-A1k-O-が3-アミノプロピルオキシ基であって、カンプトテシン骨格10位に結合している請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項14】 該ペプチドがグリシルーグリシルーグリシンであり、化合物【I】のX¹-A1k-O-が3-アミノプロピルオキシ基であって、カンプトテシン骨格10位に結合している請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項15】 該ペプチドがLまたはD-フェニルアラニルーグリシンであり、化合物【I】のX¹-A1k-O-が3-アミノプロピルオキシ基であって、カンプトテシン骨格10位に結合している請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項16】 多糖類のカルボキシメチル化度が0.3以上0.8以下である請求項11、12、13、14または15記載の医薬組成物。

【請求項17】 抗腫瘍薬である請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15または16記載の医薬組成物。

【請求項18】 肺癌、子宮癌、卵巣癌、乳癌、消化器癌 (大腸癌、胃癌、すい癌等)、肝癌、腎癌、前立腺癌、頭けい部癌、悪性リンパ腫、白血病の治療薬である請求項17記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、医薬組成物に関する。

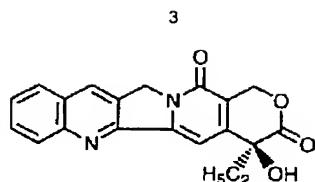
【0002】

【従来の技術】 カンプトテシンは植物アルカロイドの一種であって、下記の化学構造式：

【0003】

【化2】

50



【0004】を有し、抗白血病作用および抗腫瘍作用を有することが知られており、その誘導体であるイリノテカン（CPT-11）はすでに市販にも供されている。しかしながら、この化合物は、臨床において強い抗腫瘍活性を示す反面、他の抗腫瘍剤等と同様に副作用が強く、その使用に制限を受けている〔癌と化学療法、21巻、709頁（1994年）〕。

【0005】一方、この種の副作用の強い薬物について抗腫瘍活性を増大させると共にその副作用をできるだけ抑えるために、近年、薬物を必要な組織に必要な量だけ送達する、いわゆるドラッグ・デリバリー・システム

（Drug Delivery System）の技術が研究されている。特に、癌化学療法においては、腫瘍細胞と正常細胞との間で抗癌剤感受性に十分な差異が得られないことが問題であり、抗癌剤を癌病巣へ選択的に送達するターゲッティング型ドラッグ・デリバリー・システムの研究が盛んに行われており、例えば、ドキソルビシン-多糖類複合体（WO 94/19376号）、ドキソルビシン封入リポソーム〔抗癌剤の効果増強とターゲッティング療法（サイエンス・フォーラム株式会社発行）、227頁（1987年）〕、デキストラン結合マイトイマイシン〔抗癌剤の効果増強とターゲッティング療法（サイエンス・フォーラム株式会社発行）、278頁（1987年）〕等が知られている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】カンプトテシン類化合物は、上述の如く、優れた抗腫瘍作用を有し、医薬として極めて有用である反面、その強い副作用のためにその使用が著しく制限されるという問題がある。

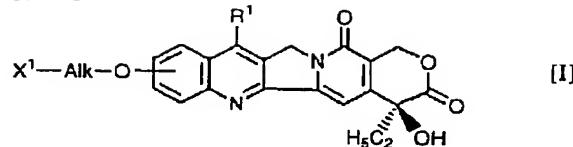
【0007】本発明は、その優れた薬物活性を保持しつつ、好ましくない副作用の発現を抑えた新しいカンプトテシン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。また、本発明は、当該新規カンプトテシン誘導体を有効成分としてなる抗腫瘍薬を提供するものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、種々検討を重ねた結果、反応性基を有する新規カンプトテシン化合物およびそれにアミノ酸またはペプチドが結合した化合物が、それ自体優れた抗腫瘍作用を有するとともに、それとカルボキシル基を有する多糖類とを結合させた最終物であるカンプトテシン誘導体が、著しく強い抗腫瘍作用を有すると共に毒性が低いことを見出し、本発明を完成した。

【0009】すなわち、本発明は、下記の一般式

【0010】
【化3】



【0011】〔式中、R¹は置換または非置換低級アルキル基、X¹は式：-NHR²（R²は水素原子または低級アルキル基を表す）または-OHで示される基、A₁ kは酸素原子が介在していることのある直鎖または分枝鎖アルキレン基を表す〕で示されるカンプトテシン化合物とカルボキシル基を有する多糖類とがアミノ酸またはペプチドを介して結合してなるカンプトテシン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物である。

【0012】また、本発明は、上記カンプトテシン誘導体を有効成分としてなる抗腫瘍薬である。

【0013】

【発明の実施の形態】本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体としては、カンプトテシン化合物【I】とカルボキシル基を有する多糖類とがアミノ酸またはペプチドを介して結合してなるものをあげることができる。

【0014】その具体例としては、化合物【I】のX¹とカルボキシル基を有する多糖類とがアミノ酸またはペプチドを介して結合してなるカンプトテシン誘導体をあげることができる。

【0015】また、多糖類のカルボキシル基の一部または全部とアミノ酸またはペプチドのアミノ基が酸アミド結合し、そのアミノ酸またはペプチドにおけるカルボキシル基の全部または一部と化合物【I】のX¹とが酸アミド結合またはエステル結合しているカンプトテシン誘導体をあげることができる。

【0016】より具体的には、多糖類のカルボキシル基の一部または全部とアミノ酸またはペプチドのN末端アミノ基が酸アミド結合し、そのアミノ酸またはペプチドのC末端カルボキシル基と化合物【I】のX¹とが酸アミド結合またはエステル結合しているカンプトテシン誘導体等をあげることができる。

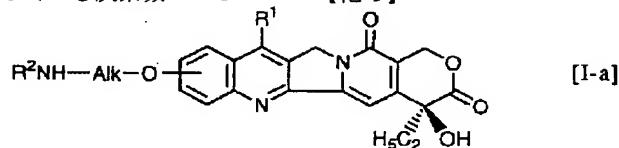
【0017】本発明の有効成分である式【I】で示される化合物における各置換基はつぎの基を含む。

【0018】R¹における低級アルキル基およびX¹が式：-NHR²である場合のR²における低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基等の炭素数1～4個のアルキル基が挙げられ、なかでも、エチル基が好ましい。

【0019】R¹における低級アルキル基の置換基としては、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいメルカプト基、保護されていてもよいアミノ基等

(保護基としては、例えば、アルキル基またはアシリル基)を挙げることができる。

【0020】A1kとしての「酸素原子が介在していることのある直鎖または分枝鎖アルキレン基」としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペントメチレン基、ヘキサメチレン基、1-メチルエチレン基、1-メチルプロピレン基、2-メチルプロピレン基等の炭素数1~6個の直鎖または分枝鎖アルキレン基、および-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-等の一個またはそれ以上の酸素原子が介在している炭素数2~6



【0025】[式中、R¹、R²およびA1kは前記と同じ]で示されるカンプトテシン化合物が好ましい。

【0026】また、上記化合物[I-a]のうち、R¹が非置換低級アルキル基、R²が水素原子、A1kが直鎖または分岐鎖アルキレン基(酸素原子が介在していない)である化合物、なかでも、A1kが炭素数2~4個の直鎖アルキレン基である化合物がより好ましい。

【0027】本発明の有効成分である化合物[I]のうち、R¹がエチル基、X¹-A1k-O-が3-アミノプロピルオキシ基であって、カンプトテシン骨格10位に結合している化合物がとりわけ好ましい。

【0028】本発明における、カンプトテシン化合物[I]とアミノ酸またはペプチドを介して結合される「カルボキシル基を有する多糖類」とは、前記WO 94/19376号に開示されている物質と同じものを含み、本来的にその構造中にカルボキシル基を有する多糖類(例えば、ヒアルロン酸、ペクチン酸、アルギン酸、コンドロイチン、ヘパリンなど)と、本来的にカルボキシル基を有しない多糖類(例えば、ブルラン、デキストラン、マンナン、キチン、マンノグルカン、キトサンなど)にカルボキシル基を導入したものを含む。

【0029】このうち、多糖類としてはデキストランが特に好ましく、その平均分子量は20,000~40,000、とりわけ50,000~150,000[ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)法、新生化学実験講座第20巻第7頁]の範囲であるのが好ましい。

【0030】本来的にカルボキシル基を有しない多糖類にカルボキシル基を導入したものとは、そのカルボキシル基を有しない多糖類の、一部もしくは全部の水酸基の水素原子がカルボキシ-C₁₋₄アルキル基で置換されているものを意味する。

個の直鎖または分枝鎖アルキレン基が挙げられる。

【0021】このうち、A1kとしては、酸素原子が介在していない直鎖または分枝鎖アルキレン基がこのましく、なかでも、酸素原子が介在していない直鎖アルキレン基、とりわけ、トリメチレン基、テトラメチレン基またはペントメチレン基が好ましい。

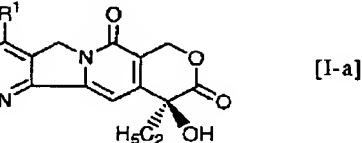
【0022】また、本発明の有効成分である化合物

[I]のうち、X¹-A1k-O-がカンプトテシン骨格10位に結合している化合物が、好ましい。

【0023】本発明の有効成分である化合物[I]のうち、X¹が式:-NHR²である下記の式[I-a]

【0024】

【化4】



【0031】また、本発明において、「カルボキシル基を有する多糖類」には、本来的にカルボキシル基を有さない多糖類をいったん還元剤で処理後、一部または全部の水酸基の水素原子をカルボキシ-C₁₋₄アルキル基で置換したものも含まれる。

【0032】上記多糖類の水酸基の水素原子と置換されるカルボキシ-C₁₋₄アルキル基のアルキル部分は直鎖または分枝鎖のいずれであってもよい。

【0033】カルボキシ-C₁₋₄アルキル基の好ましい例としては、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、1-メチル-3-カルボキシプロピル基、2-メチル-3-カルボキシプロピル基、4-カルボキシプロピル基などが挙げられ、特にカルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基が好ましい。

【0034】本発明においては、カルボキシル基を有する多糖類がカルボキシメチル化されたデキストランまたはブルランであるものがとくに好ましい。

【0035】なお、上記のカルボキシアルキル基を導入する場合、その導入の程度は、糖残基一つあたりのカルボキシアルキル基の数(ペプチド鎖がさらにこれらに導入された基も含む)として定義される「置換度」によって表すことができる。すなわち、

【0036】

【数1】

$$\text{置換度} = \frac{\text{分子中のカルボキシアルキル基の数}}{\text{分子中の糖残基の総数}}$$

【0037】と表すことができる。なお、以下この置換度を、カルボキシアルキル基がカルボキシメチル基である場合には「カルボキシメチル(CM)化度」というこ

とがある。

【0038】多糖類がフルラン、デキストランまたはマンノグルカンの場合、全ての水酸基が置換された場合には置換度は3であり、0.3以上0.8以下が好ましい。

【0039】多糖類がキチンである場合、全ての水酸基が置換された場合には置換度は2であり、0.3以上0.8以下が好ましい。

【0040】なお、多糖類が元来カルボキシル基を有するものである場合を除き、多糖類分子中に少なくとも1つのカルボキシアルキル基が存在していることが必要である。従って、この意味で置換度が0である化合物は本発明の多糖類から除かれる。

【0041】これらのカルボキシル基を有する多糖類は、WO 94/19376号に記載の方法によって製造されうる。

【0042】カンプトテシン化合物【I】とカルボキシル基を有する多糖類との結合に際して介在させるべきアミノ酸としては、天然アミノ酸および合成アミノ酸(D-アミノ酸、L-アミノ酸、これらの混合物を含む)のいずれも含み、また中性アミノ酸、塩基性アミノ酸および酸性アミノ酸のいずれであってもよい。さらに α -アミノ酸に限らず、 β -アミノ酸、 γ -アミノ酸、 ϵ -アミノ酸等も含まれる。

【0043】具体例としては、グリシン、 α -アラニン、 β -アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リシン、アルギニン、フェニルアラニン、チロシン、ヒスチジン、トリプトファン、プロリン、オキシプロリン、 γ -アミノ酪酸、 ϵ -アミノカプロン酸等が挙げられる。

【0044】またペプチドとしては、上記アミノ酸から導かれるペプチドのほか、鎖中の一部にアミノ酸以外の化合物を含む場合も包含する。例えば、コハク酸のようなジカルボン酸、エチレンジアミンの様なジアミンあるいはエチレングリコールの様なジオールがペプチド鎖の中にまたは末端に存在していてもよい。

【0045】また、ペプチド鎖の結合方向は、多糖類のカルボキシル基にN末端から酸アミド結合によって結合しているのが通常であるが、ペプチド鎖中に塩基性アミノ酸(例えば、リジン)が存在する場合にはその ϵ -アミノ基を多糖類のカルボキシル基と結合させ、 α -アミノ基をペプチド鎖のC末端と結合させることによってペプチド鎖の結合方向を逆転させてもよい。

【0046】このようなペプチドは2以上のアミノ酸がペプチド結合したもの、すなわちペプチド鎖2以上のものであって、好ましくは、ペプチド鎖2~5のものである。

【0047】その具体的なペプチドの例としては、例えば、グリシルーグリシル-LもしくはD-フェニルアラ

ニルーグリシン、グリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシルーグリシン、LもしくはD-フェニルアラニルーグリシン、LもしくはD-チロシルーグリシンまたはLもしくはD-ロイシルーグリシンおよび鎖中にこの配列を含むペプチド鎖が挙げられる(ここで、これらペプチドおよびこれら配列を含むペプチド鎖のN末端側が多糖類のカルボキシル基に導入される)。

【0048】これらのペプチドのうち、グリシルーグリシル-LもしくはD-フェニルアラニルーグリシン、グリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシルーグリシンまたはLもしくはD-フェニルアラニルーグリシンがより好ましい。

【0049】また、これらのうち、グリシルーグリシル-LもしくはD-フェニルアラニルーグリシン、グリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシルーグリシンまたはLもしくはD-フェニルアラニルーグリシンがとりわけ好ましい。

【0050】本発明の有効成分としては、前述の化合物【I-a】とカルボキシメチル化されたデキストランまたはフルランがペプチドを介して結合してなるカンプトテシン誘導体が好ましい。

【0051】該カンプトテシン誘導体のうち、化合物【I-a】中、R1が非置換低級アルキル基、R2が水素原子、A1kが直鎖または分岐鎖アルキレン基(酸素原子が介在していない)である化合物、なかでも、A1kが炭素数2~4個の直鎖アルキレン基である化合物と、カルボキシメチル化されたデキストランまたはフルランとが、ペプチドを介して結合してなる誘導体がより好ましい。

【0052】このうち、ペプチドがグリシルーグリシル-LもしくはD-フェニルアラニルーグリシン、グリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシルーグリシンまたはLもしくはD-フェニルアラニルーグリシンである誘導体がとりわけ好ましい。

【0053】また、本発明の有効成分としては、化合物【I】のうち、R1がエチル基、X1-A1k-O-がアミノプロピルオキシ基、アミノブチルオキシ基またはアミノベンチルオキシ基である化合物と、カルボキシメチル化されたデキストランまたはフルラン等の多糖類とが、グリシルーグリシル-LもしくはD-フェニルアラニルーグリシン、グリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシルーグリシンまたはLもしくはD-フェニルアラニルーグリシン等のペプチドを介して結合してなるカンプトテシン誘導

体がさらに好ましい。

【0054】該誘導体のうち、X1-A1k-O-が3-アミノプロピルオキシ基、4-アミノブチルオキシ基または5-アミノペンチルオキシ基であって、カンプトテシン骨格10位に結合しているものが、とりわけ好ましい。

【0055】さらに、本発明の有効成分としては、化合物【I】のうち、R1がエチル基、X1-A1k-O-が3-アミノプロピルオキシ基であって、カンプトテシン骨格10位に結合している化合物と、カルボキシメチル化されたデキストランまたはプルラン等の多糖類とが、グリシルーグリシル-L-フェニルアラニルーグリシン、グリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシルーグリシンまたはLもしくはD-フェニルアラニルーグリシン等のペプチドを介して結合してなるカンプトテシン誘導体がとくに好ましい。

【0056】本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体は、所望により、その薬理学的に許容される塩に導くことができる。そのような塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、アルギニン塩、リジン塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

【0057】本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩は、その分子内塩、付加塩、溶媒和物あるいは水和物などをいずれも含む。

【0058】本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体は、

CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-NH-(CH₂)₃-O-

導体またはその薬理的に許容しうる塩は、非経口的（例えば、静脈注射）に投与するのが好ましく、通常、液剤（例えば、溶液、懸濁液、エマルジョン）として用いられる。

【0059】本発明の医薬組成物の剤形は、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液を用いて注射剤や点滴注射剤とするのが好ましい。

【0060】本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩の投与量は、投与方法、患者の年令、体重、状態等によつても異なるが、通常、1回あたり、カンプトテシン化合物【I】[X1が式: -NHR₂である場合には、塩酸塩]に換算して、0.02~5.0mg/kg、とりわけ0.1~1.0mg/kgとなるような範囲で投与するのが好ましい。

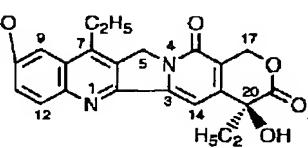
【0061】本発明の医薬組成物は、とりわけ抗腫瘍薬として好適に用いることができる。すなわち、本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩は、優れた抗腫瘍活性を有する。

【0062】例えば、本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩は、ヒト乳癌MX-1細胞又はヒト肺癌LX-1細胞を皮下移植したヌードマウスにおいて優れた抗腫瘍作用を奏する。

【0063】また、本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩は、毒性が低く、例えば、下記式

【0064】

【化5】



はアミノ酸またはペプチドのC末端カルボキシル基との間で酸アミド結合され、また、X1が-OHのときはエステル結合される。

【0069】この際、該酸アミド結合またはエステル結合にあづからないアミノ酸またはペプチド中の他の官能基、例えば、N末端アミノ基または他のカルボキシル基等は常法により保護しておくのが好ましい。

【0070】そのような保護基は、一般にアミノ酸の保護に用いられているものであればとくに制限されないが、例えばアミノ基の保護基としてはt-ブロキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基などが、またカルボキシル基の保護基としては低級アルキル基（例えばt-ブチル基）、ベンジル基などを挙げることができる。

【0071】上記酸アミド結合およびエステル結合の形成は、常法に従つて行うことができ、例えば、適当な溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル

【0065】で表されるカンプトテシン誘導体をBALB/Cマウスに1日1回3日間静脈内投与（カンプトテシン化合物の塩酸塩に換算して8.0mg/kg/day）し、49日間観察したが、死亡例は認められなかつた。

【0066】このため、本発明の医薬組成物は、固体腫瘍〔例えば、肺癌、子宮癌、卵巣癌、乳癌、消化器癌（大腸癌、胃癌、すい癌等）、肝癌、腎癌、前立腺癌、頭頸部癌、悪性リンパ腫等〕、液性腫瘍（例えば、白血病等）の治療薬に適用することができる。

【0067】本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体を製造するには、通常、式【I】で示される化合物にアミノ酸またはペプチドを結合させ、ついでこれにカルボキシル基を有する多糖類を反応させて結合させる方法が採用される。

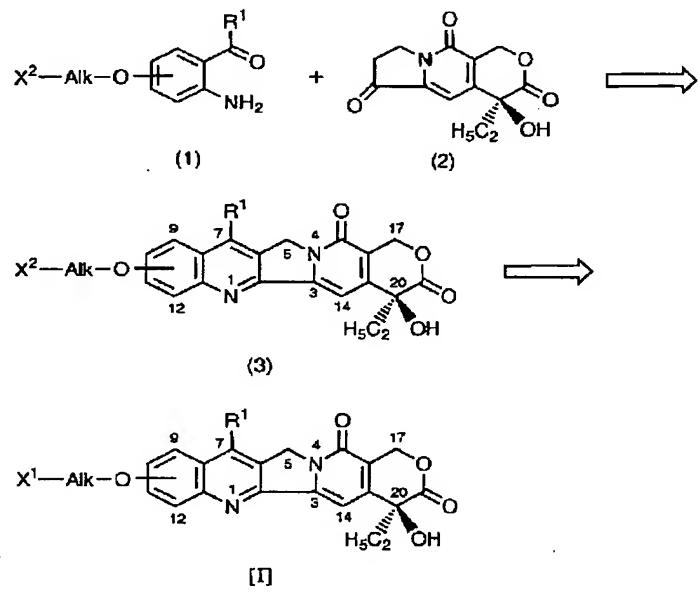
【0068】化合物【I】とアミノ酸またはペプチドとの反応により、式【I】中、X1が式: -NHR₂のとき

等) 中、縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド等)の存在下で行うことができる。

【0072】上記のようにして得られるアミノ酸またはペプチドが結合したカンプトテシン化合物を、アミノ基またはカルボキシル基が保護されている場合は必要に応じてその保護基を常法により除去したのち、カルボキシル基を有する多糖類を反応させることによりカンプトテシン誘導体が製造される。この反応により、多糖類のカルボキシル基の一部または全部と、上記カンプトテシン化合物【I】に結合したアミノ酸またはペプチドのN末端アミノ基とが酸アミド結合する。

【0073】カンプトテシン化合物【I】にアミノ酸またはペプチドが結合したものとカルボキシル基を有する多糖類との反応は、常法に従って行うことができ、例えば、適当な溶媒(例えば、水、エタノール等)中、縮合剤(例えば、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩等)の存在下で行うことができる。

反応式1



【0079】[式中、X2は保護基-N(R2)ーまたは保護基-Oーを表し、R1、R2、X1およびA1kは前記に同じ]

すなわち、アミノカルボニル化合物(1)を公知物質のピラノインドリジン(2)(E P - 0 2 2 0 6 0 1 - Aを参照)とフリードランダー縮合反応として知られている方法(オルガニック・リアクションズ(Or ganic Reactions) 28, pp 37~202, John Wiley & Sons, Inc. New York (1982)を参照)によって縮合させ、ついで保護基を除去することにより目的とするカンプトテシン化合物【I】を得る。

【0074】本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体において、多糖類と薬効成分たるカンプトテシン化合物【I】との結合割合は多糖類の種類によって適宜選択されるが、一般的にカンプトテシン化合物【I】の含有率は以下の割合とするのが好ましい。

【0075】多糖類がブルラン、デキストラン、キチン、マンノグルカンおよびN-アセチル-脱N-硫酸化ヘパリンの場合には0.1~20重量%が好ましく、2~10重量%が特に好ましい。

【0076】本発明の有効成分であるカンプトテシン誘導体の平均分子量(GPC法で測定)は、多糖類がデキストランである場合、30,000~500,000が好ましく、とりわけ60,000~200,000が好ましい。

【0077】本発明の有効成分であるカンプトテシン化合物【I】は下記反応式1で示す方法で製造される。

【0078】

【化6】

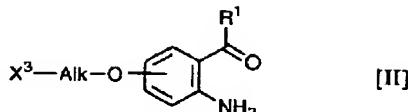
【0080】なお、上記の製法において、R1で示される基は該フリードランダー縮合反応後に導入することができる。すなわち、出発化合物(1)の代わりに、該化合物(1)においてR1で示される基の代わりに水素を有する化合物を用い、それを化合物(2)とフリードランダー縮合反応に付し、ついで得られた縮合生成物に、式: R1-CO-X(Xは水素または反応性基)で示される誘導体を、例えば、Chem. Pharm. Bull. 11, 39, 2574~2580(1991)に記載のラジカル反応に付し、ついで保護基を除去することにより化合物【I】を得る。

【0081】また、上記反応式1において、アミノカル

ボニル化合物 (1) のかわりに、一般式 [I I] :

【0082】

【化7】



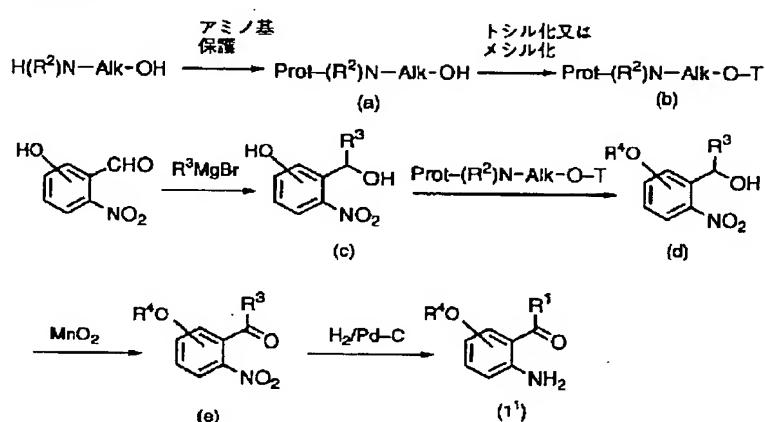
【0083】 [式中、X3はR3-N (R2) 一またはR3-O-を表し、R3はアミノ基の保護されたアミノ酸またはペプチドからカルボキシル基の水酸基を除いた基を
反応式2

表し、R1、R2およびA1kは前記に同じ]で示される化合物を用いれば、カンプトテシン化合物 [I] にアミノ酸またはペプチドが結合した化合物を直接得ることもできる。

【0084】 上記の方法において用いられる出発化合物のアミノカルボニル化合物 (1) は、基X2が保護基-N (R2) 一である場合は、例えば下記反応式2で示される方法で製造される。

【0085】

【化8】



【0086】 [式中、R1、R2およびA1kは前記に同じ、R3は置換もしくは非置換低級アルケニル基またはアルキル基、R4は保護されたアミノアルキル基、Protは保護基、Tはトシリル基またはメシリ化基を意味する]

すなわち、アミノアルカノールに保護基を導入して保護されたアミノアルカノール (a) を得、これをトシリ化またはメシリ化して水酸基を活性化した化合物 (b) を得る。一方、水酸基置換o-ニトロベンズアルデヒドにグリニヤール試薬 (R3MgBr) を作用させ、得られる化合物 (c) に、先に調製した活性化した保護アミノアルカノール (b) を反応させてフェノール性水酸基をアルキル化した化合物 (d) を得、これを酸化剤、例え

ば活性二酸化マンガンで処理してケトン (e) とし、ついでこれを適当な接触還元用触媒、例えばPd-Cの存在下に接触還元することにより化合物 (1')を得る。

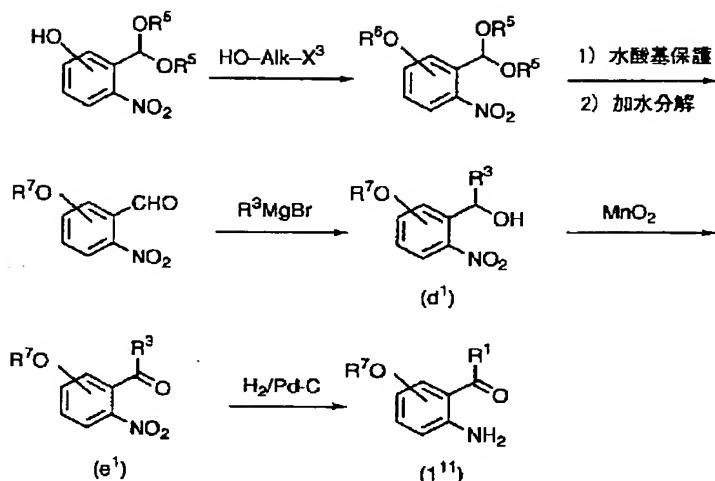
なお、この化合物 (1') は単離できるが、単離精製することなく、そのまま化合物 (2) との縮合反応に使用することもできる。

【0087】 また上記反応式1におけるアミノカルボニル化合物 (1) のうち、X2が保護基-O-である化合物は、例えば下記反応式3で示される方法によって製造される。

【0088】

【化9】

反応式3



【0089】 [式中、A1k、R1およびR3は前記に同じ、R5は低級アルキル基、X3はハロゲン原子、R6はヒドロキシアルキル基、R7は保護されたヒドロキシアルキル基を意味する]

すなわち、水酸基置換o-ニトロベンズアルデヒドジアルキルアセタールにヒドロキシアルキルハライドを作用させてフェノール性水酸基をヒドロキシアルキル化し、そのヒドロキシアルキル基の水酸基を例えれば、t-ブチルジメチルシリル基等で保護した後、得られたアセタールを加水分解してアルコキシ置換o-ニトロベンズアルデヒド誘導体を得、ついでこれに前記反応式2の方法と同様にグリニヤール試薬を反応させ、得られる化合物(d1)を上記反応式2と同様に酸化して化合物(e1)を得、さらに接触還元して化合物(111)を得る。

【0090】また、上記反応式2において、ケトン(e)のR4におけるアミノ基の保護基を常法により除去したのち、化合物【I】の場合と同様に、アミノ基の保護されたアミノ酸またはペプチドと反応させて、ペプチド結合させ、生成物をケトン(e)と同様に接触還元するか、または、上記反応式3において、化合物(e1)の水酸基の保護基を常法により除去した後、化合物【I】の場合と同様に、アミノ基の保護されたアミノ酸またはペプチドと反応させて、エステル結合させ、生成

物をケトン体(e1)と同様に接触還元すれば、化合物【I】を得ることもできる。

【0091】

【実験例】

実験例1 [ヒト乳癌MX-1細胞に対する作用]

(1) 繙代MX-1担癌ヌードマウスから腫瘍を摘出後細切し、約3mm角の腫瘍組織片を作製し、8週齢雄性ヌードマウスの腹側部皮下に移植する。

【0092】(2) 腫瘍の長径及び短径を計測し、下式(1)に従って求めた推定腫瘍体積が100-300mm³の範囲に増殖した時点で一群5匹とし、治療開始する。

【0093】ここで、投与検体は、対応するカンプトテシン化合物【I】[X1が式:-NHR₂である場合には、塩酸塩]に換算して、0.75mg/mlの濃度となる様に生理食塩水で希釈し、単回で7.5mg/kg静脈内投与する。

【0094】(3) 検体投与後28日又は31日まで腫瘍の長径及び短径を測定し、下式(1)に従い、マウス1匹毎に推定腫瘍体積を計算する。

【0095】

【数2】

$$\text{腫瘍体積} = \frac{\text{腫瘍の長径} \times (\text{腫瘍の短径})^2}{2} \quad (1)$$

【0096】(4) マウス1匹毎に各計測日の相対腫瘍体積比(投与開始日の腫瘍体積に対する各計測日の腫瘍体積比)を計算し、各群の平均相対腫瘍体積比を求め、実験期間中の腫瘍の増殖抑制率を下式(2)に従い、算

出する。

【0097】

【数3】

$$\text{増殖抑制率} (\%) = \left(1 - \frac{\text{投与群の平均相対腫瘍体積比}}{\text{無処置群の平均相対腫瘍体積比}} \right) \times 100 \quad (2)$$

【0098】(5) 各投与検体の最大増殖抑制率(%) (実験期間中に算出した該増殖抑制率のうち各投与検体において最大となったもの)は、下記第1表記載の通りである。

【0099】

【表1】

表1

製造例番号	最大増殖抑制率(%)
30	98.1
52	91.1
53	97.3
81*	98.9
82*	99.6
83*	98.9
84*	100
85*	99.9
159*	100
160*	99.3

*: 投与開始後62日目において、完治例のあるもの

【0100】実験例2 [ヒト肺癌LX-1細胞に対する作用]

(1) 継代LX-1担癌ヌードマウスから腫瘍を摘出後細切し、約3mm角の腫瘍組織片を作製し、8週齢雄性ヌードマウスの腹側部皮下に移植する。

【0101】(2) 腫瘍の長径及び短径を計測し、前記実験例1の式(1)に従って求めた推定腫瘍体積が100-300mm³の範囲に増殖した時点で一群5匹とし、治療開始する。

【0102】ここで、投与検体は、対応するカンプトテシン化合物[I] [X1が式:-NHR₂である場合には、塩酸塩]に換算して、4mg/m³の濃度となる様に生理食塩水で希釈し、単回で60mg/kg静脈内投与する。

【0103】(3) 検体投与後26日まで腫瘍の長径及び短径を測定し、前記実験例1の式(1)に従い、マウス1匹毎に推定腫瘍体積を計算する。

【0104】(4) マウス1匹毎に各計測日の相対腫瘍体積比(投与開始日の腫瘍体積に対する各計測日の腫瘍体積比)を計算し、各群の平均相対腫瘍体積比を求め、実験期間中の腫瘍の増殖抑制率を前記実験例1の式(2)に従い、算出する。

【0105】(5) 各投与検体の最大増殖抑制率(%) (実験期間中に算出した該増殖抑制率のうち各投与検体において最大となったもの)は、下記第2表記載の通りである。

【0106】

【表2】

表2

製造例番号	最大増殖抑制率(%)
81*	98.5
82*	99.3
83*	96.8
84*	99.7
159	94.4
160	96.9

*: 投与開始後52日目において、完治例のあるもの

【0107】

【製造例】本発明の有効成分である化合物およびその製法を以下の製造例によってさらに具体的に説明するが、本発明の有効成分はこれらに限定されない。

【0108】製造例1

10-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-エチル-20S-カンプトテシン塩酸塩の合成

(1) 3-t-ブトキシカルボニルアミノプロパノールの合成

3-アミノプロパノール6.0gを塩化メチレン50mlに溶解し氷冷攪拌下にてジ-t-ブチルジカルボネート18.3gを滴下する。室温2時間攪拌後反応液を濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して無色油状の3-t-ブトキシカルボニルアミノプロパノール13.98gを得る。

【0109】収率: 99.9%

50 I R (N e a t) : ν_{max} cm⁻¹ = 3380, 1790

Mass : $m/z = 176$ ($M+H^+$)

NMR (300MHz, CDCl₃) : $\delta^{TMS} = 1.45$ (9H, s), 1.62-1.72 (2H, m), 3.0 (1H, brs), 3.29 (2H, dd, $J = 12$ Hz および 6 Hz), 3.66 (2H, dd, $J = 12$ Hz および 6 Hz), 4.80 (1H, brs)。

【0110】 (2) 3-t-ブトキシカルボニルアミノプロピル トシレートの合成

3-t-ブトキシカルボニルアミノプロパンオール 1.0 g を塩化メチレン 100m1 に溶解し氷冷攪拌下にてトリエチルアミン 8.66 g 並びにトシリクロリド 16.3 g を加え、室温一夜攪拌する。反応液を濃縮し、残渣を水-酢酸エチルに溶解後、有機層を分離、飽和食塩水洗、硫酸ナトリウム乾燥後溶媒留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して淡黄色油状の 3-t-ブトキシカルボニルアミノプロピル トシレート 15.37 g を得る。

【0111】 収率 : 82%

IR (Neat) : $\nu_{max} \text{cm}^{-1} = 3400, 3340, 1700, 1600$

Mass : $m/z = 352$ ($M+Na^+$)

NMR (300MHz, CDCl₃) : $\delta^{TMS} = 1.42$ (9H, s), 1.78-1.90 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.11-3.22 (2H, m), 4.09 (2H, t, $J = 6$ Hz), 4.5-4.65 (1H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.77-7.83 (2H, m)。

【0112】 (3) 1-(5'-ヒドロキシ-2'-ニトロフェニル)-2-プロペン-1-オールの合成
5-ヒドロキシ-2-ニトロベンズアルデヒド 6.0 g を乾燥テトラヒドロフラン 90m1 に溶解し、-78°C で攪拌下、2.3 当量のビニルマグネシウムブロミドを滴下する。徐々に昇温して反応終了後、1N-塩酸を加え、酢酸エチル抽出、有機層を分離、飽和食塩水洗、硫酸ナトリウム乾燥後溶媒留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して黄褐色粉末状の 1-(5'-ヒドロキシ-2'-ニトロフェニル)-2-プロペン-1-オール 5.09 g を得る。

【0113】 収率 : 73%

融点 : 126-130°C

IR (Nujol) : $\nu_{max} \text{cm}^{-1} = 3440, 1600$

Mass : $m/z = 195$ (M^+)

NMR (300MHz, CDCl₃) : $\delta^{TMS} = 2.4$ (1H, br), 5.19 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz および 1.5 Hz), 5.38 (1H, dd, $J = 17$ Hz および 1.5 Hz), 5.89 (1H, m), 6.08 (1H, ddd, $J = 17$ Hz, 10.5 Hz および 5 Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 9$ Hz および 3 Hz), 7.22 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 9$ Hz), 9.90 (1H,

brs)。

【0114】 (4) 1-[5'-(3'-t-ブトキシカルボニルアミノプロピルオキシ)-2'-ニトロフェニル]-2-プロペン-1-オールの合成

1-(5'-ヒドロキシ-2'-ニトロフェニル)-2-プロペン-1-オール 2.0 g を乾燥 DMF 100m1 に溶解し、ヨウ化ナトリウム 1 当量及び炭酸カリウム並びに 3-t-ブトキシカルボニルアミノプロピル トシレート 1.5 当量を加える。50°C にて 6 時間攪拌

後、酢酸エチルを加え、飽和食塩水洗、硫酸ナトリウム乾燥する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して淡褐色カラメル状の 1-[5'-(3'-t-ブトキシカルボニルアミノプロピルオキシ)-2'-ニトロフェニル]-2-プロペン-1-オール 3.53 g を得る。

【0115】 収率 : 98%

IR (Neat) : $\nu_{max} \text{cm}^{-1} = 3400, 1690, 1680$

Mass : $m/z = 375$ ($M+Na^+$)

NMR (300MHz, CDCl₃) : $\delta^{TMS} = 1.44$ (9H, s), 1.96-2.06 (2H, m), 2.80 (1H, brs), 3.33 (2H, q, $J = 6$ Hz), 4.11 (2H, t, $J = 6$ Hz), 4.8 (1H, brs), 5.24 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz および 1.5 Hz), 5.42 (1H, dd, $J = 17$ Hz および 1.5 Hz), 5.92 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6.08 (1H, ddd, $J = 17$ Hz, 10.5 Hz および 5 Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 9$ Hz および 3 Hz), 7.25 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 9$ Hz)。

【0116】 (5) 1-[5'-(3'-t-ブトキシカルボニルアミノプロピルオキシ)-2'-ニトロフェニル]-2-プロペン-1-オールの合成

1-(5'-(3'-t-ブトキシカルボニルアミノプロピルオキシ)-2'-ニトロフェニル)-2-プロペン-1-オール 9.66 g をクロロホルム 300m1 に溶解し、活性二酸化マンガン 72 g を加えて加熱環流する。反応終了後、無機物をセライト濾過して除き、濾液を濃縮、50°C にて 6 時間攪拌後、酢酸エチルを加え、飽和食塩水洗、硫酸ナトリウム乾燥する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色の 1-

【0117】 融点 : 65-71°C
収率 : 63%

IR (Neat) : $\nu_{max} \text{cm}^{-1} = 3350, 1700$

Mass : $m/z = 351$ ($M+H^+$)

NMR (300MHz, CDCl₃) : $\delta^{TMS} = 1.44$ (9H, s), 1.98-2.18 (2H, m), 3.50

2.8-3.37 (2H, q, J=6.5Hz), 4.08-4.16 (2H, m), 4.67 (1H, brs), 5.85 (1H, d, J=17.5Hz), 6.02 (1H, d, J=17.5Hzおよび10.5Hz), 6.62 (1H, dd, J=17.5Hzおよび10.5Hz), 6.82 (1H, d, J=3Hz), 7.03 (1H, dd, J=9Hzおよび3Hz), 8.17 (1H, d, J=9Hz)。

【0118】(6) 1-[5'-(3"-t-ブトキシカルボニルアミノプロピルオキシ)-2'-アミノフェニル]-プロパン-1-オンの合成
1-[5'-(3"-t-ブトキシカルボニルアミノプロピルオキシ)-2'-ニトロフェニル]-2-プロペニー-1-オン 3.25mg をエタノール 1.5ml に溶解し、10%パラジウム炭素 4.0mg を加えた後、水素気流下 1.5 時間攪拌する。触媒を濾過して除き、濾液を濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色粉末状の 1-[5'-(3"-t-ブトキシカルボニルアミノプロピルオキシ)-2'-アミノフェニル]-プロパン-1-オン 2.48mg を得る。

【0119】融点：112-115°C

収率：83%

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 3450, 3400, 3340, 1700, 1650
Mass : m/z = 323 (M+H⁺)
NMR (300MHz, CDCl₃) : δ ^{TMS} = 1.21 (3H, t, J=7Hz), 1.45 (9H, s), 1.90-2.01 (2H, m), 2.95 (2H, q, J=7.5Hz), 3.33 (2H, q, J=6.5Hz), 3.97 (2H, t, J=6.5Hz), 4.48 (1H, brs), 5.96 (2H, brs), 6.62 (1H, d, J=9Hz), 6.95 (1H, dd, J=9Hzおよび3Hz), 7.24 (1H, d, J=3Hz)。

【0120】(7-1) 10-(3"-t-ブトキシカルボニルアミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシンの合成

1-[5'-(3"-t-ブトキシカルボニルアミノプロピルオキシ)-2'-アミノフェニル]-プロパン-1-オン 4.54g をエタノール 2.00ml に溶解し、(4S)-7,8-ジヒドロ-4-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ピラノ [3,4-f] インドリジン-3,6,10 (4H) -トリオオン 1.85g および p-トルエンスルホン酸 1.34mg を加え、加熱環流する。反応終了後溶媒留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製して淡黄色粉末状の 10-(3"-t-ブトキシカルボニルアミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン 2.47g を得る。

【0121】融点：196-201°C (分解)

収率：64%

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 3450, 3385, 1740, 1715, 1685, 1665, 1620

Mass : m/z = 550 (M+H⁺)

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ ^{TMS} = 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.39 (3H, t, J=7.5Hz), 1.46 (9H, s), 1.82-1.98 (2H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 3.12 (2H, q, J=7.5Hz), 3.41 (2H, q, J=6Hz), 3.93 (1H, s), 4.20 (2H, t, J=6Hz), 4.84 (1H, brs), 5.21 (2H, s), 5.29 (1H, d, J=16Hz), 5.74 (1H, d, J=16Hz), 7.28 (1H, d, J=3Hz), 7.43 (1H, dd, J=9Hzおよび3Hz), 7.60 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=9Hz)。

【0122】(7-2) 10-(3'-アセチルアミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシンの合成

20 対応原料化合物から上記 (1) ~ (7-1) と同様にして、10-(3'-アセチルアミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシンを得る。

【0123】融点：240-245°C (分解)

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 3405, 3330, 1730, 1680, 1655

Mass : m/z = 492 (M+H⁺)

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : δ ^{TMS} = 0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.82 (3H, s), 1.80-2.0 (4H, m), 3.1-3.2 (2H, m), 3.26 (2H, dt, J=13Hzおよび6Hz), 4.21 (2H, t, J=6Hz), 5.26 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.51 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.45 (1H, d, J=3Hz), 7.49 (1H, dd, J=9Hzおよび3Hz), 7.98 (1H, t, J=5Hz), 8.05 (1H, d, J=9Hz)。

【0124】(8-1) 10-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

10-(3'-t-ブトキシカルボニルアミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン 6.41mg をジオキサン 1.0ml に溶解し、冰浴上攪拌しながら 1.8% 塩酸-ジオキサン 1.1ml を滴下する。室温攪拌、反応終了後イソプロピルエーテル 1.5ml を加え攪拌、析出した粉末を濾取、エーテル洗後、減圧乾燥して、得られた粉末を水に溶解後、凍結乾燥して黄色粉末状の 10-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩 5.63mg を得る。

【0125】融点：218℃以上（分解）

収率：99%

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3370, 1745, 1655$

Mass : $m/z = 450$ [(M-C1-) +]

NMR (300MHz, d6-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J = 8\text{Hz}$), 1.78-1.95 (2H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 3.13-3.25 (2H, m), 4.32 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$), 5.32 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.5-7.56 (2H, m), 7.99 (3H, br s), 8.11 (1H, d, $J = 10\text{Hz}$)。

【0126】(8-2) 10-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

(7-2) の生成物を塩酸-メタノールで処理することにより、10-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩を得る。本品の物理化学定数は上記(8-1)の生成物と一致する。

【0127】製造例2

10-(2'-アミノエチルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例1と同様にして、黄色粉末の10-(2'-アミノエチルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0128】融点：249℃以上（分解）

収率：97%

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3400, 1745, 1655, 1620$ Mass : $m/z = 436$ [(M-C1-) +]

NMR (300MHz, d6-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.80-1.94 (2H, m), 3.21 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$), 3.27-3.37 (2H, m), 4.45 (2H, t, $J = 5\text{Hz}$), 5.31 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.54-7.58 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J = 10\text{Hz}$), 8.31 (3H, br s)。

【0129】製造例3

10-(5'-アミノペンチルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例1と同様にして、黄色粉末状の10-(5'-アミノペンチルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0130】融点：179℃以上（分解）

収率：98%

IR (KBr) : $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3420, 1745, 1660, 1615$

Mass : $m/z = 478$ [(M-C1-) +]
NMR (300MHz, d6-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.31 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.49-1.59 (2H, m), 1.63-1.73 (2H, m), 1.80-1.91 (4H, m), 2.77-2.88 (2H, m), 3.19 (2H, q, $J = 8\text{Hz}$), 4.21 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.48-7.53 (2H, m), 7.98 (3H, br s), 8.08 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$)。

【0131】製造例4

9-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例1と同様にして、9-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0132】製造例5

11-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例1と同様にして、11-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0133】製造例6

10-[2'-(2'-アミノエチルオキシ)エチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例1と同様にして、黄色粉末状の10-[2'-(2'-アミノエチルオキシ)エチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0134】融点：135℃以上（徐々に分解）

IR (KBr) : $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3405, 1745, 1655, 1615$

Mass : $m/z = 480$ [(M-C1-) +]

NMR (300MHz, d6-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.80-1.94 (2H, m), 2.97-3.06 (2H, m), 3.20 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.75 (2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 3.89-3.92 (2H, m), 4.38-4.40 (2H, m), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.52-7.56 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 8.04-8.23 (3H, br s)。

【0135】製造例7

10-(3'-メチルアミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例1と同様にして、黄色粉末状の10-(3'-メ

チルアミノプロピルオキシ) -7-エチル- (20S) -カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0136】融点: 180°C以上 (分解)

収率: 97%

IR (KB r) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3410, 1745, 1660, 1615$

Mass : $m/z = 464$ [(M-C1-) $^{+}$]
NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J=7.5Hz), 1.32 (3H, t, J=7.5Hz), 1.80-1.94 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.57-2.61 (3H, m), 3.17-3.24 (4H, m), 4.33 (2H, t, J=6Hz), 5.31 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.52-7.55 (2H, m), 8.10 (1H, d, J=10Hz), 9.00 (2H, brs)。

【0137】製造例8

10- [3' - (L-チロシルアミノ) プロピルオキシ] -7-エチル- (20S) -カンプトテシン塩酸塩の合成

(1) 10- [3' - (t-ブトキシカルボニル-L-チロシルアミノ) プロピルオキシ] -7-エチル- (20S) -カンプトテシンの合成

10- (3' -アミノプロピルオキシ) -7-エチル- (20S) -カンプトテシン塩酸塩 200mg を乾燥DMF 10mL に溶解し、氷冷下搅拌しながら t-ブトキシカルボニル-L-チロシン 139mg、トリエチルアミン 44mg、N-ヒドロキシコハク酸イミド 85mg、および 1-(3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 95mg を順次加える。触媒量の 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) を加えた後室温搅拌し、反応終了後溶媒留去、クロロホルム抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製して淡黄色粉末状の 10- [3' - (t-ブトキシカルボニル-L-チロシルアミノ) プロピルオキシ] -7-エチル- (20S) -カンプトテシン 181mg を得る。

【0138】収率: 62%

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3280, 1750, 1710$

Mass : $m/z = 735$ (M+N^{a+})

NMR (300MHz, CDCl₃) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.92$ (3H, t, J=7Hz), 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.41 (9H, s), 1.75-2.02 (4H, m), 2.86-3.10 (4H, m), 3.3-3.6 (2H, m), 3.8-4.0 (2H, m), 4.24-4.38 (1H, m), 4.78 (1H, brs), 5.00 (2H, s), 5.21 (1H, d, J=16.5Hz), 5.26-5.37 (1

5, 64 (1H, d, J=16.5Hz), 6.56 (1H, br), 6.81 (2H, d, J=8.5Hz), 7.06 (2H, d, J=8.5Hz), 7.12 (1H, d, J=2.5Hz), 7.22-7.31 (1H, m), 7.60 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=9Hz)。

【0139】 (2) 10- [3' - (L-チロシルアミノ) プロピルオキシ] -7-エチル- (20S) -カンプトテシン塩酸塩の合成

10- [3' - (t-ブトキシカルボニル-L-チロシルアミノ) プロピルオキシ] -7-エチル- (20S) -カンプトテシン 157mg をジオキサン 5mL に溶解し、氷浴下搅拌しながら 18% 塩酸-ジオキサン 2mL を滴下する。室温搅拌、反応終了後イソプロピルエーテル 20mL を加え搅拌、析出した粉末を濾取、エーテル洗後、減圧乾燥し、水に溶解後凍結乾燥して、黄色粉末状の 10- [3' - (L-チロシルアミノ) プロピルオキシ] -7-エチル- (20S) -カンプトテシン塩酸塩 120mg を得る。

【0140】融点: 190°C以上 (分解)

収率: 84%

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3375, 3240, 1740$

Mass : $m/z = 613$ [(M-C1-) $^{+}$]

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J=7Hz), 1.32 (3H, t, J=8Hz), 1.75-1.98 (4H, m), 2.93 (2H, d, J=7Hz), 3.14-3.43 (4H, m), 3.87 (1H, t, J=7Hz), 4.05-4.23 (2H, m), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.71 (2H, d, J=8.5Hz), 7.03 (2H, d, J=8.5Hz), 7.28 (1H, s), 7.43-7.54 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=9Hz), 8.3 (3H, m), 8.66 (1H, t, J=5Hz)。

【0141】製造例9

10- [3' - (グリシルアミノ) プロピルオキシ] -7-エチル- (20S) -カンプトテシン塩酸塩の合成
製造例8と同様にして、黄色粉末状の 10- [3' -

(グリシルアミノ) プロピルオキシ] -7-エチル- (20S) -カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0142】融点: 190°C以上 (分解)

収率: 93%

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3355, 3225, 1745, 1655$

Mass : $m/z = 507$ [(M-C1-) $^{+}$]

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.85$ (3H, t, J=7.5Hz), 1.32 (3H, t, J=8Hz), 1.79-1.94 (2H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 3.20 (2H,

q), 3. 37 (2H, q), 3. 52-3. 60 (2H, m), 4. 28 (2H, t, J=6Hz), 5. 29 (2H, s), 5. 43 (2H, s), 7. 29 (1H, s), 7. 47-7. 56 (1H, m), 7. 51 (1H, s), 8. 09 (1H, d, J=9Hz), 8. 20 (3H, m), 8. 71 (1H, t, J=5. 5Hz)。

【0143】製造例10

10-[3'-(L-セリルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

(1) 10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-L-セリルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシンの合成
10-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩320mgを用いて、前記製造例8-(1)と同様に処理し、淡黄色粉末状の10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-L-セリルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン351mgを得る。

【0144】融点: 123-129°C

収率: 84%

IR (Nujol): $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3305, 1750, 1705$

Mass: m/z = 637 (M+H⁺)

NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta^{\text{TMS}} = 1.00$ (3H, t, J=7Hz), 1. 35 (3H, t, J=8Hz), 1. 45 (9H, s), 1. 7-1. 95 (2H, m), 2. 08-2. 20 (2H, m), 2. 94-3. 15 (2H, m), 3. 53-3. 64 (2H, m), 3. 66-3. 77 (2H, m), 4. 12 (1H, d, J=4Hz), 4. 18 (2H, t, J=6Hz), 4. 2-4. 3 (1H, m), 5. 05 (2H, s), 5. 26 (1H, d, J=16Hz), 5. 70 (1H, d, J=16Hz), 5. 74 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 13-7. 24 (1H, m), 7. 40 (1H, dd, J=9Hzおよび3Hz), 7. 56 (1H, s), 8. 02 (1H, d, J=9Hz)。

【0145】(2) 10-[3'-(L-セリルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

前記製造例8-(2)と同様にして、黄色粉末状の10-[3'-(L-セリルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩262mgを得る。

【0146】融点: 173-177°C (分解)

収率: 88%

IR (Nujol): $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3350, 3240, 1745$

Mass: m/z = 537 [(M-C₁H₁)⁺]
NMR (300MHz, d₆-DMSO): $\delta^{\text{TMS}} = 0.86$ (3H, t, J=7Hz), 1. 32 (3H, t, J=8Hz), 1. 77-1. 95 (2H, m), 1. 95-2. 07 (2H, m), 3. 13-3. 26 (2H, m), 3. 32-3. 45 (2H, m), 3. 68-3. 78 (2H, m), 3. 78-3. 86 (1H, m), 4. 27 (2H, t, J=6Hz), 5. 30 (2H, s), 5. 43 (2H, s), 7. 29 (1H, s), 7. 48-7. 56 (1H, m), 7. 51 (1H, brs), 8. 09 (1H, d, J=9Hz), 8. 17-8. 28 (3H, m), 8. 72 (1H, t, J=5Hz)。

【0147】製造例11

10-[3'-(L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

(1) 10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシンの合成

10-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩200mgを乾燥DMF 20mlに溶解し、氷冷下搅拌しながらt-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニルグリシン199mg、トリエチルアミン44mg、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール28mgおよび1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミド塩酸塩118mgを順次加える。触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加えた後室温搅拌し、反応終了後溶媒留去、クロロホルム抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製して淡黄色粉末状の10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン228mgを得る。

【0148】収率: 73%

IR (Nujol): $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3300, 1750, 1655, 1625$

Mass: m/z = 754 (M+H⁺)

NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta^{\text{TMS}} = 1.02$ (3H, t, J=7Hz), 1. 37 (3H, t, J=7Hz), 1. 38 (9H, s), 1. 81-1. 97 (2H, m), 2. 06-2. 17 (2H, m), 2. 95 (1H, dd, J=14Hzおよび8Hz), 3. 01-3. 16 (2H, m), 3. 12 (1H, dd, J=14Hzおよび6Hz), 3. 39-3. 62 (2H, m), 3. 93 (2H, m), 4. 12-4. 27 (3H, m), 5. 03 (1H, d, J=6. 5Hz), 5. 13 (2H, s), 5. 26 (1H, d, J=16. 5Hz), 5. 71 (1H, d, J=16. 5Hz), 6. 7 (1H, br), 6. 9 (1H, b)

r), 7.09-7.17 (1H, m), 7.18-7.33 (5H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.55 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$)。

【0149】(2) 10-[3'-(L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成
10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン19.7mgをジオキサン5mlに溶解し、氷浴上攪拌しながら18%塩酸-ジオキサン2.5mlを滴下する。室温攪拌、反応終了後イソプロピルエーテル30mlを加え攪拌、析出した粉末を濾取、エーテル洗後、減圧乾燥し、得られた粉末を水に溶解後凍結乾燥することにより、黄色粉末状の10-[3'-(L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩15.2mgを得る。

【0150】融点：190°C以上(分解)

収率：84%

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 3230, 1745
Mass : m/z = 654 [(M-C1⁺)]
NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.31 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.78-1.93 (2H, m), 1.93-2.06 (2H, m), 2.98 (1H, dd, $J=13.5\text{ Hz}$ および7.5Hz), 3.11 (1H, dd, $J=13.5\text{ Hz}$ および6Hz), 3.1-3.25 (2H, m), 3.25-3.38 (2H, m), 3.6-3.71 (1H, m), 3.75-3.9 (1H, m), 4.09 (1H, m), 4.25 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.2-7.35 (6H, m), 7.50 (1H, s), 7.47-7.55 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 8.20 (1H, m), 8.4 (3H, brs), 8.92 (1H, m)。

【0151】上記製造例11と同様にして下記製造例12~15の化合物を得る。

【0152】製造例12

10-[2'-(L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)エチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩。

【0153】製造例13

9-[3'-(L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩。

【0154】製造例14

11-[3'-(L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カン

プトシン塩酸塩。

【0155】製造例15

10-[3'-(L-チロシル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩。

【0156】製造例16

10-[3'-(グリシル-グリシル-L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成(1)

10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-グリシル-L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシンの合成

10-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩650mgを用いて
製造例11-(1)と同様に合成し、淡黄色粉末状の10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-グリシル-L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシ
20ン714mgを得る。

【0157】収率：62%

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 3290, 175

0, 1655, 1625

Mass : m/z = 890 (M+Na⁺)

NMR (300MHz, CDCl₃-d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 1.02$ (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.36 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.43 (9H, s), 1.82-1.98 (2H, m), 2.12 (2H, m), 3.00 (1H, dd, $J=14.5\text{ Hz}$ および10Hz), 3.05-3.15 (2H, m), 3.19-3.29 (1H, dd, $J=14.5\text{ Hz}$ および6Hz), 3.49 (2H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 3.90 (2H, m), 4.18 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$), 4.43-4.54 (1H, m), 4.80 (1H, brs), 5.15 (2H, s), 5.28 (1H, d, $J=16.5\text{ Hz}$), 5.70 (1H, d, $J=16.5\text{ Hz}$), 5.85-5.95 (1H, m), 7.08-7.3 (6H, m), 7.28 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=9\text{ Hz}$ および3Hz), 7.50 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 7.56 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.66-7.78 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$)。

【0158】(2) 10-[3'-(グリシル-グリシル-L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-グリシル-グリシル-L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテ

シン680mgを用いて製造例8-(2)と同様に脱保護し、黄色粉末状の10-[3'-(グリシルーグリシル-*L*-フェニルアラニルーグリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩5.56mgを得る。

【0159】融点：185℃以上(分解)

収率：88%

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 3240, 1745
Mass : m/z = 768 [(M-C1⁻)⁺]
NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J = 7Hz), 1.31 (3H, t, J = 8Hz), 1.79-1.93 (2H, m), 1.93-2.05 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 14Hzおよび10Hz), 3.05 (1H, dd, J = 14Hzおよび4Hz), 3.1-3.25 (2H, m), 3.25-3.4 (2H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.76 (1H, dd, J = 16Hzおよび6Hz), 3.85 (1H, dd, J = 16Hzおよび6Hz), 4.25 (2H, t, J = 6Hz), 4.52 (1H, m), 5.28 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.12-7.19 (1H, m), 7.19-7.27 (5H, m), 7.30 (1H, s), 7.48-7.57 (2H, m), 7.91 (1H, t, J = 6Hz), 8.09 (1H, d, J = 9Hz), 8.17 (3H, br), 8.36 (1H, t, J = 6Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.65 (1H, t, J = 5Hz)。

【0160】製造例17

10-[5'-(グリシルーグリシル-*L*-フェニルアラニルーグリシルアミノ)ペンチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例11-(1)および製造例8-(2)と同様にして、黄色粉末状の10-[5'-(グリシルーグリシル-*L*-フェニルアラニルーグリシルアミノ)ペンチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0161】融点：185℃以上(分解)

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 3250, 1740, 1660
Mass : m/z = 796 [(M-C1⁻)⁺]

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J = 7.5Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.56-1.60 (4H, m), 1.77-1.94 (4H, m), 2.79-2.89 (1H, m), 3.02-3.23 (5H, m), 3.58-3.90 (6H, m), 4.20 (2H, t, J = 6Hz), 4.49-4.60 (1H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.14-7.27 (5H, m), 7.30 (1H,

s), 7.47-7.54 (2H, m), 7.85 (1H, t, J = 6Hz), 8.08 (1H, d, J = 9Hz), 8.04-8.20 (3H, br), 8.33 (1H, t, J = 6Hz), 8.42 (1H, d, J = 8Hz), 8.64 (1H, t, J = 6Hz)。

【0162】製造例18

10-[3'-(N-(グリシルーグリシル-*L*-フェニルアラニルーグリシル)-N-メチルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩

製造例11-(1)および製造例8-(2)と同様にして、黄色粉末状の10-[3'-(N-(グリシルーグリシル-*L*-フェニルアラニルーグリシル)-N-メチルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0163】融点：190℃(分解)

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 3230, 1745, 1655
Mass : m/z = 782 [(M-C1⁻)⁺]

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J = 7.5Hz), 1.29-1.34 (3H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.65-2.84 (1H, dd, J = 14Hzおよび10Hz), 3.01 (3H, s), 3.06 (1H, dd, J = 14Hzおよび4Hz), 3.14-3.25 (2H, m), 3.82-4.40 (8H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 4.53-4.64 (1H, m), 5.28 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.13-7.27 (5H, m), 7.30 (1H, s), 7.49-7.57 (2H, m), 8.08 (1H, dd, J = 9Hzおよび3.5Hz), 8.10-8.18 (3H, m), 8.31-8.39 (1H, m), 8.47 (1H, t, J = 5.5Hz), 8.53-8.60 (1H, m)。

【0164】製造例19

10-[2'-(グリシルーグリシル-*L*-フェニルアラニルーグリシルアミノ)エチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例11-(1)および製造例8-(2)と同様にして、黄色粉末状の10-[2'-(グリシルーグリシル-*L*-フェニルアラニルーグリシルアミノ)エチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0165】融点：189℃以上(分解)

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 3210, 1745, 1655, 1615
Mass : m/z = 754 [(M-C1⁻)⁺]

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J = 7.5Hz), 1.26-1.3

3 (3H, m), 1. 80-1. 93 (2H, m), 2. 81 (1H, dd, $J=14$ Hz および 10 Hz), 3. 06 (1H, dd, $J=14$ Hz および 5 Hz), 3. 21 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 3. 54-3. 90 (8H, m), 4. 26 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 4. 52-4. 60 (1H, m), 5. 30 (2H, s), 5. 43 (2H, s), 7. 17-7. 25 (5H, m), 7. 29 (1H, s), 7. 50-7. 56 (2H, m), 8. 09 (1H, d, $J=9$ Hz), 8. 12 (3H, br), 8. 21 (1H, t, $J=6$ Hz), 8. 39 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 8. 40 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 8. 60 (1H, t, $J=5.5$ Hz)。

【0166】製造例 20

10- [3'-(γ -アミノブチロイルアミノ)プロピルオキシ] -7-エチル - (20S) - カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例 8 と同様にして、黄色粉末状の 10- [3'-(γ -アミノブチロイルアミノ)プロピルオキシ] -7-エチル - (20S) - カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0167】融点: > 152°C (分解)

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 3255, 1745, 1655, 1615

Mass : m/z = 535 [(M-C1-)⁺]

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, $J=7$ Hz), 1. 32 (3H, t, $J=7$ Hz), 1. 75-1. 99 (6H, m), 2. 23 (2H, t, $J=7$ Hz), 2. 74-2. 81 (2H, m), 3. 18-3. 40 (4H, m), 4. 25 (2H, t, $J=6$ Hz), 5. 30 (2H, s), 5. 43 (2H, s), 7. 29 (1H, s),

CM-Dextran-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-(CH₂)₃-O-

7. 50-7. 54 (2H, m), 8. 02 (3H, br), 8. 09 (1H, d, $J=9$ Hz), 8. 18 (1H, t, $J=6$ Hz)。

【0168】製造例 21

10- [3'-(γ -アミノブチロイル)アミノ]プロピルオキシ] -7-エチル - (20S) - カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例 11 と同様にして、黄色粉末状の 10- [3'-(γ -アミノブチロイル)アミノ]プロピルオキシ] -7-エチル - (20S) - カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0169】融点: > 134°C (分解)

IR (KBr) : ν_{max} cm⁻¹ = 1745, 1655

Mass : m/z = 620 [(M-C1-)⁺]

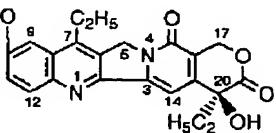
NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1. 32 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1. 58-1. 70 (2H, m), 1. 70-1. 82 (2H, m), 1. 82-2. 02 (4H, m), 2. 11 (2H, t, $J=7$ Hz), 2. 18 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2. 70-2. 81 (2H, m), 2. 99-3. 08 (2H, q), 3. 15-3. 33 (4H, m), 4. 24 (2H, t, $J=6$ Hz), 5. 31 (2H, s), 5. 43 (2H, s), 7. 30 (1H, s), 7. 49-7. 55 (2H, m), 7. 86-8. 10 (5H, m), 8. 09 (1H, d, $J=9$ Hz)。

【0170】製造例 22

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

【0171】

【化10】



【0172】 [CM-Dextran-Na はカルボキシメチルデキストラン・ナトリウム塩を表す]

CM-デキストラン・ナトリウム塩 1.5 g (CM化度 = 0.4) を水 150 ml に溶解し、10°C 以下にて攪拌しながら製造例 16-(2) で得た 10- [3'-(グリシルーグリシル-L-フェニルアラニル-グリルアミノ)プロピルオキシ] -7-エチル - (20S) - カンプトテシン塩酸塩 7.5 mg を加える。1-(3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) 3 g を含む水溶液約 4 ml を加え、その間反応液の pH を 7.0 ~ 6.5 に保つ (0.1 規定塩酸を使用)。10°C 以下にて攪拌しながら 2 時間反応後、pH を 9 に調整し (0.1 N-水酸化ナトリウムを使用)、フィルター濾過後、濾液にエタノール 750 ml

1 を加え、生成した沈殿を遠心分離して集め、水 50 ml に溶解後、イオン交換樹脂 AGMP-50 (Nantype, Bioread 社製) に付し、目的物を含むフラクションをフィルター濾過し、エタノールを加え生成した沈殿を遠心分離して集め、溶媒洗浄した後、減圧乾燥して所望のカンプトテシン誘導体 1.17 g を得る。380 nm における吸収により 10- (3' -アミノプロピルオキシ) -7-エチル - (20S) - カンプトテシン塩酸塩 (製造例 1-(8-1) の化合物) として求めた含量は 1.4% である。

ゲル浸透カラムクロマトグラフィー (GPC) による分析の結果、求められる平均分子量は 137,000、多分散度 M_w/M_n は 2.3 である。

【0173】* : GPC 分析条件: G4000 PWX

L、0.2Mリン酸緩衝液(pH7.0)：アセトニトリル=80:20、またはG4000SWXL(東ソー社製)、0.2Mりん酸緩衝液(pH7.0)。

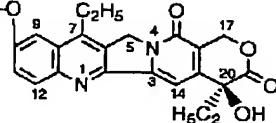
【0174】製造例23

CM-Dextran-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-(CH₂)₃-O-

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

【0175】

【化11】



【0176】CM-デキストラン・ナトリウム塩(CM化度=0.4)1.0gを水100mlに溶解し、10℃以下にて攪拌しながら製造例16-(2)で得た10-[3'-(グリシルーグリシル-L-フェニルアラニルーグリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩120mgを加える。EDC 3gを含む水溶液約10mlを加え、その間反応液のpHを7.0-6.5に保つ(0.1N塩酸を使用)。以下製造例2と同様にして所望のカンプトテシン誘導体1.03gを得る。380nmにおける吸

CM-Dextran-Na-L-Phe-Gly-NH-(CH₂)₃-O-

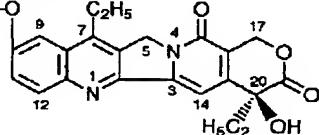
10 収により10-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩(製造例1-(8-1)の化合物)として求めた含量は4.6%である。GPC分析による分析の結果、求められる平均分子量は132,000、多分散度M_w/M_nは2.3である。

【0177】製造例24

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

【0178】

【化12】



【0179】CM-デキストラン・ナトリウム塩(CM化度=0.4)1.2gと10-[3'-(L-フェニルアラニルーグリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩(製造例1の化合物)130mgより、製造例23と同様にして所望のカンプトテシン誘導体1.24gを得る。380nmにおける吸収により10-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩

CM-Dextran-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-(CH₂)₂-O-

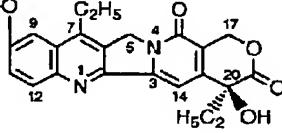
酸塩(製造例1-(8-1)の化合物)として求めた含量は5.7%である。GPC分析による分析の結果、求められる平均分子量は139,000、多分散度M_w/M_nは2.2である。

30 【0180】製造例25

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

【0181】

【化13】



【0182】CM-デキストラン・ナトリウム塩(CM化度=0.5)500mgと10-[2'-(グリシルーグリシル-L-フェニルアラニルーグリシルアミノ)エチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩(製造例19の化合物)50mgより、製造例23と同様にして所望のカンプトテシン誘導体345mgを得る。380nmにおける吸収により10-(2'-アミノエチルオキシ)-7-エチル-(20

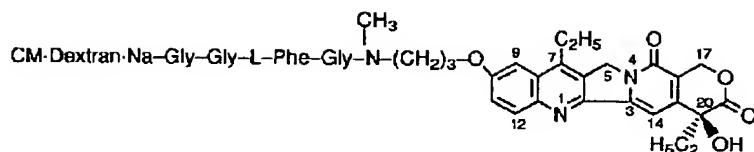
40 S)-カンプトテシン塩酸塩(製造例2の化合物)として求めた含量は4.1%である。GPC分析による分析の結果、求められる平均分子量は169,000、多分散度M_w/M_nは1.4である。

【0183】製造例26

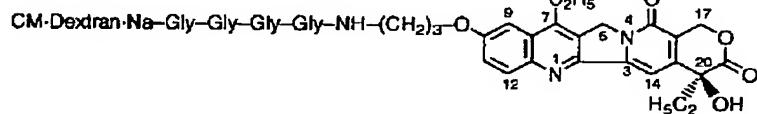
下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

【0184】

【化14】



【0185】CM-デキストラン・ナトリウム塩 (CM化度=0.6) 1.0 g と 10-[3'-(N-(グリシルーグリシル-L-フェニルアラニルーグリシル)-N-メチルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル- (20S)-カンプトテシン塩酸塩 (製造例18の化合物) 100 mg より、製造例23と同様にして所望のカンプトテシン誘導体 943 mg を得る。375 nmにおける吸収により 10-[3'-(3'-メチルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル- (20S)-カンプトテシン塩酸

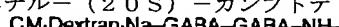


【0188】製造例22と同様にしてCM-デキストラン・ナトリウム塩 (CM化度=0.5) 1.2 g と後記製造例43で得る 10-[3'-(グリシルーグリシルーグリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル- (20S)-カンプトテシン塩酸塩 160 mg より所望のカンプトテシン誘導体 1125 mg を淡黄色粉末状複合体として得る。380 nmにおける吸収により 10-[3'-(3'-アミノ)プロピルオキシ]-7-エチル- (20S)-カンプトテシン塩酸



GABA: γ-アミノ酪酸

【0191】CM-デキストラン・ナトリウム塩 (CM化度=0.45) 1154 mg と製造例20で得た 10-[3'-(γ-アミノブチロイルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル- (20S)-カンプトテシン塩酸塩 150 mg を製造例23と同様に処理して淡黄色粉末状の所望のカンプトテシン誘導体 1100 mg を得る。380 nmにおける吸収により 10-[3'-(3'-アミノブチロイル)オキシ]-7-エチル- (20S)-カンプトテ



GABA: γ-アミノ酪酸

【0194】CM-デキストラン・ナトリウム塩 (CM化度=0.45) 1359 mg を水 80 ml に搅拌溶解し、氷冷下にて製造例21で得た 10-[3'-(N-

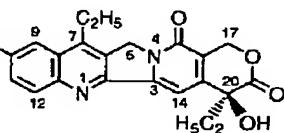
塩 (製造例7の化合物) として求めた含量は 3.3 %である。GPC分析による分析の結果、求められる平均分子量は 129,000、多分散度Mw/Mnは 2.4 である。

【0186】製造例27

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

【0187】

【化15】



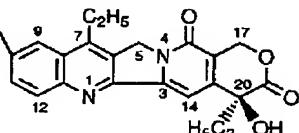
【0188】製造例22と同様にしてCM-デキストラン・ナトリウム塩 (CM化度=0.5) 1.2 g と後記製造例43で得る 10-[3'-(グリシルーグリシルーグリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル- (20S)-カンプトテシン塩酸塩 160 mg より所望のカンプトテシン誘導体 1125 mg を淡黄色粉末状複合体として得る。380 nmにおける吸収により 10-[3'-(3'-アミノ)プロピルオキシ]-7-エチル- (20S)-カンプトテシン塩酸塩として求めた含量は 5.3 %である。GPC分析による分析の結果、求められる平均分子量は 155,000、多分散度Mw/Mnは 1.46 である。

【0189】製造例28

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

【0190】

【化16】



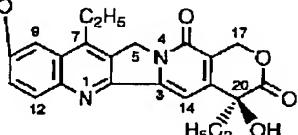
シントテシン塩酸塩 (製造例1-(8-1)の化合物) として求めた含量は 2.9 %である。GPC分析による分析の結果、求められる平均分子量は 149,000、多分散度Mw/Mnは 1.53 である。

【0192】製造例29

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

【0193】

【化17】



- (γ-アミノブチロイル)-γ-アミノブチロイル)アミノ)プロピルオキシ]-7-エチル- (20S)-カンプトテシン塩酸塩 135 mg を加える。DMF 45

m l、EEDQ (2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン) 2755 mg を順次加える。室温にて16時間攪拌後、エタノール600ml中に注ぎ、3M食塩水3mlを加えて、沈殿生成する。生じた沈殿を遠心分離して集め、水150mlに溶解後、陽イオン交換カラム (Bio-Rad AGMP-50、Naタイプ) に賦し、主分画を集め、フィルター濾過 (0.22 μm) し、4倍量のエタノールと3M食塩水を沈殿剤として沈殿精製する。さらに、水に溶解後、フィルター濾過、エタノールより沈殿精製する操作を繰り返し、得られた沈殿を90%エタノール、99.5%エタノール、アセトン、エーテルにて順次洗浄し、減圧

CM-Pullulan-Na-L-Phe-Gly-NH-(CH₂)₃-O-

【0197】 [CM・Pullulan・Naはカルボキシメチルプルラン・ナトリウム塩を表す]
CM-プルラン・ナトリウム塩 (CM化度=0.5) 616 mg と製造例1-1で得た10-[3'-(L-フェニルアラニルグリシルアミノ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩63 mg を製造例2-3と同様に処理して淡黄色粉末状の所望のカンプトテシン誘導体543 mgを得る。380 nmにおける吸収により10-[3'-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩 (製造例1-(8-1)の化合物) として求めた含量は4.7%である。GPC分析による分析の結果、求められる平均分子量は190,000、多分散度Mw/Mnは1.8である。

【0198】 製造例3-1

10-[3'-(3'-ヒドロキシプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシンの合成

(1) 5-[3'-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピルオキシ]-2-ニトロベンズアルデヒドの合成

5-ヒドロキシ-2-ニトロベンズアルデヒドジメチルアセタール5.33 g を乾燥DMF 50 mlに溶解し、炭酸カリウム6.91 g、ヨウ化ナトリウム7.5 g、並びに3-クロロプロパノール4.73 g を加え70°Cにて22時間攪拌する。酢酸エチルを加えた後不溶物を濾過して除き、濾液を減圧濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して淡黄色油状の5-[3'-(3'-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-ニトロベンズアルデヒドジメチルアセタール6.39 gを得る。

【0199】 収率: 93%

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ^{TMS} = 1.60 (1H, t, J=5 Hz), 2.08 (2H, quintet, J=6 Hz), 3.44 (6H, s), 3.8

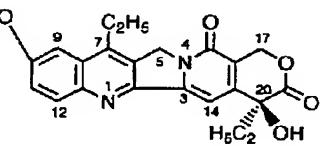
乾燥して淡黄色粉末状の所望のカンプトテシン誘導体1254 mgを得る。380 nmにおける吸収により10-[3'-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩 (製造例1-(8-1)の化合物) として求めた含量は4.9%である。GPC分析による分析の結果、求められる平均分子量は147,000、多分散度Mw/Mnは1.63である。

【0195】 製造例3-0

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

【0196】

【化18】



7 (2H, q, J=6 Hz), 4.22 (2H, t, J=6 Hz), 6.01 (1H, s), 6.91 (1H, dd, J=9 Hz および 3 Hz), 7.31 (1H, d, J=3 Hz), 7.97 (1H, dd, J=9 Hz)
5-(3'-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-ニトロベンズアルデヒドジメチルアセタール6.35 g を70%酢酸に加え60°Cにて1.5時間攪拌する。減圧濃縮した残渣を飽和重層水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し減圧濃縮する。残渣を乾燥DMF 50 mlに溶解し、t-ブチルジメチルシリルクロリド4.55 g とイミダゾール3.42 g を加え室温にて2時間攪拌する。溶媒濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して淡黄色油状の5-[3'-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピルオキシ]-2-ニトロベンズアルデヒド5.82 gを得る。

【0200】 収率: 73%

IR (Neat) : ν_{max} cm⁻¹ = 1700

Mass : m/z = 340 (M+H⁺)

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ^{TMS} = 0.04 (6H, s), 0.88 (9H, s), 2.03 (2H, quintet, J=6 Hz), 3.80 (2H, t, J=6 Hz), 4.22 (2H, t, J=6 Hz), 7.14 (1H, dd, J=9 Hz および 3 Hz), 7.33 (1H, d, J=3 Hz), 8.16 (1H, d, J=9 Hz), 10.49 (1H, s)。

【0201】 (2) 1-[5'-(3'-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピルオキシ)-2-ニトロベンズアルデヒドジメチルアセタール6.39 gを得る。

5-[3'-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピルオキシ]-2-ニトロベンズアルデヒド5.80 g を乾燥THF 35 mlに溶解し、ドライアイス-アセトン浴上攪拌しながら1.7当量のビニルマグネシウムブ

ロミドーテフ溶液を加える。2時間搅拌後5%塩酸30mlを加え、室温搅拌、酢酸エチル抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより1-[5'-(3"-〔t-ブチルジメチルシリルオキシ〕プロピルオキシ]-2'-ニトロフェニル}-2-プロペニー-1-オール5.02gを得る。

【0202】収率: 80%

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 3420
Mass : m/z = 390 (M+H⁺)
NMR (300MHz, CDCl₃) : δ^{TMS} = 0.04 (6H, s), 0.88 (9H, s), 2.00 (2H, quintet, J=6Hz), 2.67 (1H, brs), 3.80 (2H, t, J=6Hz), 4.16 (2H, t, J=6Hz), 5.24 (1H, dd, J=10.5Hzおよび1.5Hz), 5.41 (1H, dd, J=17Hzおよび1.5Hz), 5.90 (1H, d, J=5Hz), 6.08 (1H,ddd, J=17Hz, 10.5Hzおよび1.5Hz), 6.87 (1H, dd, J=9Hzおよび3Hz), 7.24 (1H, d, J=3Hz), 8.04 (1H, d, J=9Hz)。

【0203】1-[5'-(3"-〔t-ブチルジメチルシリルオキシ〕プロピルオキシ]-2'-ニトロフェニル}-2-プロペニー-1-オール4.98gをクロロホルム140mlに溶解し、活性二酸化マンガン36gを加え、6時間加熱搅拌する。不溶物を濾過後、濾液を濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製して1-[5'-(3"-〔t-ブチルジメチルシリルオキシ〕プロピルオキシ]-2'-ニトロフェニル}-2-プロペニー-1-オーン2.87gを得る。

【0204】収率: 58%

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 1680
Mass : m/z = 364 (M+H⁺)
NMR (300MHz, d₆-DMSO) : δ^{TMS} = 0.01 (6H, s), 0.84 (9H, s), 1.93 (2H, quintet, J=6Hz), 3.75 (2H, t, J=6Hz), 4.22 (2H, t, J=6Hz), 5.85 (1H, d, J=17.5Hz), 6.15 (1H, d, J=10.5Hz), 6.65 (1H, dd, J=17.5Hzおよび10.5Hz), 7.04 (1H, d, J=3Hz), 7.25 (1H, dd, J=9Hzおよび3Hz), 8.22 (1H, d, J=9Hz)。

【0205】(3) 10-(3'-ヒドロキシプロピルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシンの合成

1-[5'-(3"-〔tert-ブチルジメチルシリルオキシ〕プロピルオキシ]-2'-ニトロフェニル}-2-プロペニー-1-オーン765mgをエタノール10mlに溶解し、10%パラジウム炭素156mgを加え

て室温常圧にて水素気流下搅拌する。触媒を濾過して除き溶媒を濃縮する。残渣をエタノール20mlに溶解し、(4S)-7,8-ジヒドロ-4-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ピラノ[3,4-f]インドリジン-3,6,10(4H)-トリオニン220mg並びにp-トルエンスルホン酸32mgを加え、加熱環流する。反応終了後溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製して淡黄色粉末状の7-エチル-10-(3'-ヒドロキシプロピルオキシ)-(20S)-カンプトテシン343mgを得る。

【0206】融点: 233.5-234.5℃

収率: 91%

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 3380, 1750, 1645
Mass : m/z = 451 (M+H⁺)

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : δ^{TMS} = 0.89 (3H, t, J=7.5Hz), 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76-1.95 (2H, m), 1.97 (1H, quintet, J=6.5Hz), 3.17 (2H, q, J=7.5Hz), 3.63 (2H, dt, J=6.5Hzおよび5Hz), 4.26 (2H, t, J=6.5Hz), 4.62 (1H, t, J=5Hz), 5.25 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.45-7.51 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=9.5Hz)。

製造例32

10-(2'-ヒドロキシエチルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシンの合成

(1) 1-[5'-(2"-〔tert-ブチルジメチルシリルオキシ〕エチルオキシ]-2'-ニトロフェニル}-2-プロペニー-1-オーンの合成

前記製造例31-(1)および(2)と同様にして1-[5'-(2"-〔tert-ブチルジメチルシリルオキシ〕エチルオキシ]-2'-ニトロフェニル}-2-プロペニー-1-オーンを合成する。

【0207】IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 1680

Mass : m/z = 352 (M+H⁺)

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ^{TMS} = 0.09 (6H, s), 0.90 (9H, s), 3.99 (2H, t, J=5Hz), 4.16 (2H, t, J=5Hz), 5.84 (1H, d, J=17.5Hz), 6.01 (1H, d, J=11Hz), 6.62 (1H, dd, J=17.5Hzおよび11Hz), 6.84 (1H, d, J=3Hz), 7.06 (1H, dd, J=10Hzおよび3Hz), 8.17 (1H, d, J=9Hz)。

【0208】(2) 10-(2'-ヒドロキシエチルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシンの合

成

前記製造例31-(3)と同様にして、10-(2'-ヒドロキシエチルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシンを合成する。

【0209】融点: 251-254°C

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3470, 1730, 1655$

Mass : $m/z = 436$ ($M+H^+$)

NMR (300MHz, d_6 -DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.31 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.80-1.93 (2H, m), 3.17 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.83 (2H, q, $J = 5$ Hz), 4.23 (2H, t, $J = 5$ Hz), 4.96 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.27 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.49-7.51 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J = 9$ Hz)。

【0210】製造例33

10-[2'-(2'-ヒドロキシエチルオキシ)エチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシンの合成

(1) 1-[5'-(2'-(2'-ヒドロキシエチルオキシ)エチルオキシ)エチルオキシ]-2'-ニトロフェニル}-2-プロペン-1-オンの合成

製造例31-(1)および(2)と同様にして1-[5'-(2'-(2'-ヒドロキシエチルオキシ)エチルオキシ)エチルオキシ]-2'-ニトロフェニル}-2-プロペン-1-オンを合成する。

【0211】IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 1680$

Mass : $m/z = 396$ ($M+H^+$)

NMR (300MHz, $CDCl_3$) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.06$ (6H, s), 0.89 (9H, s), 3.62 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3.87-3.92 (2H, m), 4.20-4.25 (2H, m), 5.83 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.01 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 1.5, 10.5$ Hz)および10.5 Hz), 6.84 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 9$ Hz)および3 Hz), 8.17 (1H, d, $J = 9$ Hz)。

【0212】(2) 10-[2'-(2'-ヒドロキシエチルオキシ)エチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシンの合成

前記製造例31-(3)と同様にして、1-[5'-(2'-(2'-ヒドロキシエチルオキシ)エチルオキシ)エチルオキシ]-2'-ニトロ

フェニル}-2-プロペン-1-オンより10-[2'-(2'-ヒドロキシエチルオキシ)エチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシンを合成する。

【0213】融点: 230-231.5°C (分解)

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 1735, 1655$

Mass : $m/z = 481$ ($M+H^+$)

NMR (300MHz, d_6 -DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.31 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.79-1.94 (2H, m), 3.18 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.55 (4H, m), 3.86 (2H, m), 4.34 (2H, m), 4.63 (1H, brs), 5.27 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.48-7.54 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J = 10$ Hz)。

【0214】製造例34

10-[3'-(L-アラニルオキシ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

(1) 1-[5'-(3'-(L-アラニルオキシ)プロピルオキシ)-2'-ニトロフェニル]-2-プロペン-1-オンの合成

1-[5'-(3'-(L-アラニルオキシ)プロピルオキシ)-2'-ニトロフェニル]-2-プロペン-1-オン (製造例31-(2)の化合物) 1.84g を THF 20m1 ならびに 50% 酢酸水 30m1 と混じ、室温一夜攪拌反応させる。反応液を減圧濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して1-[5'-(3'-(L-アラニルオキシ)プロピルオキシ)-2'-ニトロフェニル]-2-プロペン-1-オン 1.26g を得る。

【0215】収率: 95%

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3420, 1675$

Mass : $m/z = 251$ (M^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$) : $\delta^{\text{TMS}} = 2.08$ (3H, m), 3.86 (2H, t, $J = 6$ Hz), 4.23 (2H, t, $J = 6$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 1.5, 10.5$ Hz)および10.5 Hz), 6.84 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 9$ Hz)および3 Hz), 8.17 (1H, d, $J = 9$ Hz)。

【0216】(2) 1-[5'-(3'-(L-アラニルオキシ)プロピルオキシ)-2'-ニトロフェニル]-2-プロペン-1-オンの合成

1-[5'-(3'-(L-アラニルオキシ)プロピルオキシ)-2'-ニトロフェニル]-2-プロペン-1-オン 1.22g と t-ブトキシカルボニル-L-アラニルオキシ-プロピルオキシ)-2'-ニトロフェニル]-2-プロペン-1-オン 2.76g を THF 50m1 に溶解し、氷冷下攪拌しながら D

CC3. 01 g を加える。室温反応後反応液を濾過、減圧濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して1-[5'-(3"-t-ブトキシカルボニル-L-アラニルオキシ-プロピルオキシ)-2'-ニトロフェニル]-2-プロペン-1-オン1. 19 gを得る。

【0217】収率: 58%

IR (Neat) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3370, 1740, 1715$

Mass : m/z = 423 (M+H⁺)

NMR (300MHz, CDCl₃) : $\delta^{\text{TMS}} = 1.38$ (3H, d, J=7Hz), 1.43 (9H, s), 2.19 (2H, quintet, J=6Hz), 4.16 (2H, t, J=6Hz), 4.27-4.42 (3H, m), 4.98 (1H, m), 5.85 (1H, d, J=17.5Hz), 6.02 (1H, d, J=11Hz), 6.62 (1H, dd, J=17.5Hz および 11Hz), 6.82 (1H, d, J=3Hz), 7.04 (1H, dd, J=9Hz および 3Hz), 8.17 (1H, d, J=9Hz)。

【0218】(3) 10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-L-アラニルオキシ-プロピルオキシ)-7-エチル- (20S)-カンプトテシンの合成

1-[5'-(3"-t-ブトキシカルボニル-L-アラニルオキシ-プロピルオキシ)-2'-ニトロフェニル]-2-プロペン-1-オン1. 17 g をエタノール30m1に溶解し、10%パラジウム炭素206mgを加えて室温常圧にて水素気流下攪拌する。触媒を濾過して除き溶媒濃縮する。残渣をエタノール30m1に溶解し、(4S)-7,8-ジヒドロ-4-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ピラノ[3,4-f]-インドリジン-3,6,10(4H)-トリオン290mg並びにp-トルエンスルホン酸10mgを加え、加熱還流する。反応終了後溶媒留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製して淡黄色粉末状の10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-L-アラニルオキシ-プロピルオキシ)-7-エチル- (20S)-カンプトテシン]257mgを得る。

【0219】融点: 180℃以上(分解)

収率: 38%

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3280, 1760, 1715, 1660$

Mass : m/z = 622 (M+H⁺)

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J=7.5Hz), 1.25 (3H, t, J=7.5Hz), 1.32 (3H, t, J=7.5Hz), 1.35 (9H, s), 1.78-1.95 (2H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 3.19 (2H, q, J=7.5Hz), 3.28-3.34 (2H, m), 4.20-4.37 (3H, m),

5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=7.5Hz), 7.27 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=9.5Hz)。

【0220】(4) 10-[3'-(L-アラニルオキシ-プロピルオキシ)-7-エチル- (20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-L-アラニルオキシ-プロピルオキシ)-7-エチル- (20S)

10-カンプトテシン240mgをジオキサン2m1に溶解し、氷冷下攪拌しながら塩酸-ジオキサン4m1を加えて反応し、反応終了後ジソプロピルエーテル30m1を加える。生じた沈殿を濾取し、淡黄色粉末状の10-[3'-(L-アラニルオキシ-プロピルオキシ)-7-エチル- (20S)-カンプトテシン塩酸塩]183mgを得る。

【0221】収率: 87%

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3375, 1750, 1660$

20 Mass : m/z = 522 [(M-C1⁻)⁺]

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J=7.5Hz), 1.32 (3H, t, J=7.5Hz), 1.44 (3H, t, J=7Hz), 1.76-1.94 (2H, m), 2.20 (1H, quintet, J=6Hz), 3.20 (2H, q, J=7.5Hz), 4.05-4.20 (1H, m), 4.34 (2H, t, J=6Hz), 4.40 (2H, t, J=6Hz), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.49-7.55 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=10Hz), 8.52-8.73 (3H, m)。

【0222】製造例35

10-[2'-(L-アラニルオキシ-エチルオキシ)-7-エチル- (20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

(1) 1-[5'-(2'-(t-ブトキシカルボニル-L-アラニルオキシ-エチルオキシ)-2'-ニトロフェニル)-2-プロペン-1-オンの合成

前記製造例34-(1)および(2)と同様にして1-[5'-(2'-(t-ブトキシカルボニル-L-アラニルオキシ-エチルオキシ)-2'-ニトロフェニル)-2-プロペン-1-オンを合成する。

【0223】IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3370, 1750, 1715$

Mass : m/z = 409 (M+H⁺)

NMR (300MHz, CDCl₃) : $\delta^{\text{TMS}} = 1.39$ (3H, d, J=7.5Hz), 1.43 (9H, s), 4.29-4.35 (3H, m), 4.53 (2H, brt), 5.00 (1H, br), 5.85 (1H, d, J=17Hz), 6.03 (1H, d, J=1

0. 5 Hz), 6. 63 (1H, d d, J = 17. 5 Hz および 10. 5 Hz), 6. 84 (1H, d, J = 3 Hz), 7. 06 (1H, d d, J = 9 Hz および 3 Hz), 8. 18 (1H, d, J = 9 Hz)。

【0224】 (2) 10 - [2' - (t-ブトキシカルボニル-L-アラニルオキシ) エチルオキシ] - 7-エチル- (20S) - カンプトテシンの合成

前記製造例34-(3)と同様にして 10 - [2' - (t-ブトキシカルボニル-L-アラニルオキシ) エチルオキシ] - 7-エチル- (20S) - カンプトテシン 10 を合成する。

【0225】 融点: 114-120°C

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3320, 1750, 1710, 1660$

Mass : $m/z = 608 (\text{M}+\text{H}^+)$

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 26 (3H, d, J = 7. 5 Hz), 1. 31 (3H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 35 (9H, s), 1. 80-1. 94 (2H, m), 3. 19 (2H, q, J = 7. 5 Hz), 3. 99-4. 10 (1H, m), 4. 43-4. 56 (4H, m), 5. 29 (2H, s), 5. 43 (2H, s), 6. 49 (1H, s), 7. 27 (1H, s), 7. 32 (1H, d, J = 7 Hz), 7. 49-7. 53 (2H, m), 8. 08 (1H, d, J = 10 Hz)。

【0226】 (3) 10 - [2' - (L-アラニルオキシ) エチルオキシ] - 7-エチル- (20S) - カンプトテシン塩酸塩の合成

前記製造例34-(4)と同様にして 10 - [2' - (L-アラニルオキシ) エチルオキシ] - 7-エチル- (20S) - カンプトテシン塩酸塩を合成する。

【0227】 融点: 180°C以上 (分解)

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3680, 1750$ 0, 1655

Mass : $m/z = 508 [(\text{M}-\text{C}1^+)^+]$

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 32 (3H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 45 (3H, d, J = 7 Hz), 1. 80-1. 94 (2H, m), 3. 21 (2H, q, J = 7. 5 Hz), 4. 10-4. 19 (1H, m), 4. 50 (2H, m), 4. 60-4. 65 (2H, m), 5. 30 (2H, s), 5. 43 (2H, s), 7. 29 (1H, s), 7. 51-7. 55 (2H, m), 8. 10 (1H, d, J = 9. 5 Hz), 8. 56-8. 68 (3H, m)。

【0228】 製造例36

10 - {2' - [2" - (L-アラニルオキシ) エチルオキシ] エチルオキシ} - 7-エチル- (20S) - カンプトテシン塩酸塩の合成

(1) 10 - {5' - [2" - (2' - (t-ブトキシカルボニル-L-アラニルオキシ) エチルオキシ) - 2' - ニトロフェニル] - 2-プロペン-1-オンの合成

前記製造例34-(1)および(2)と同様にして、10 - {5' - [2" - (2' - (t-ブトキシカルボニル-L-アラニルオキシ) エチルオキシ) エチルオキシ] - 2' - ニトロフェニル} - 2-プロペン-1-オンを合成する。

【0229】 IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3385, 1755, 1690$

Mass : $m/z = 453 (\text{M}+\text{H}^+)$

NMR (300 MHz, CDCl₃) : $\delta^{\text{TMS}} = 1.38$ (3H, d, J = 7 Hz), 1. 44 (9H, s), 3. 74-3. 79 (2H, m), 3. 85-3. 90 (2H, m), 4. 21-4. 25 (2H, m), 4. 29-4. 35 (3H, m), 5. 03 (1H, br), 5. 84 (1H, d, J = 17 Hz), 6. 02 (1H, d, J = 11 Hz), 6. 62 (1H, d d, 20 J = 17. 5 Hz) および 11 Hz), 6. 85 (1H, d, J = 3 Hz), 7. 07 (1H, d d, J = 9 Hz および 3 Hz), 8. 17 (1H, d, J = 9 Hz)。

【0230】 (2) 10 - {2' - [2" - (t-ブトキシカルボニル-L-アラニルオキシ) エチルオキシ] エチルオキシ} - 7-エチル- (20S) - カンプトテシンの合成

前記製造例34-(3)と同様にして 10 - {2' - [2" - (t-ブトキシカルボニル-L-アラニルオキシ) エチルオキシ] エチルオキシ} - 7-エチル- (20S) - カンプトテシンを合成する。

【0231】 融点: 164°C以上 (分解)

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3380, 1750$ 0, 1705, 1655

Mass : $m/z = 652 (\text{M}+\text{H}^+)$

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 22 (3H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 31 (3H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 37 (9H, s), 1. 75-1. 94 (2H, m), 3. 18 (2H, q, J = 7. 5 Hz), 3. 73 (2H, t, J = 7 Hz), 3. 87 (2H, t, J = 7 Hz), 3. 94-4. 05 (1H, m), 4. 10-4. 35 (4H, m), 5. 29 (2H, s), 5. 42 (2H, s), 6. 48 (1H, s), 7. 27 (1H, s), 7. 27 (1H, d, J = 6 Hz), 7. 47-7. 54 (2H, m), 8. 07 (1H, d, J = 10 Hz)。

【0232】 (3) 10 - {2' - [2" - (L-アラニルオキシ) エチルオキシ] エチルオキシ} - 7-エチル- (20S) - カンプトテシン塩酸塩

50 前記製造例34-(4)と同様にして 10 - {2' -

[2"-(L-アラニルオキシ)エチルオキシ]エチルオキシ} -7-エチル- (20S) -カンプトテシン塩酸塩を合成する。

【0233】融点: 180°C以上(分解)

IR (Nujol) : $\nu_{\max} \text{cm}^{-1} = 3380, 1760, 1740, 1660$
Mass : $m/z = 552$ [(M-C1⁻)⁺]
NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.31 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.36 (9H, s), 1.74-1.94 (6H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 3.18 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.27-3.40 (2H, m), 4.15-4.28 (1H, m), 4.26-4.44 (4H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.49-7.55 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J = 10$ Hz), 8.52-8.70 (3H, m)。

【0234】製造例37

10-[3'-(L-プロリルオキシ)プロピルオキシ] -7-エチル- (20S) -カンプトテシン塩酸塩の合成

(1) 1-[5'-(3'-(t-ブトキシカルボニル-L-プロリルオキシ)プロピルオキシ)]-2'-ニトロフェニル} -2-プロペニ-1-オンの合成前記製造例34-(1)および(2)と同様にして1-[5'-(3'-(t-ブトキシカルボニル-L-プロリルオキシ)プロピルオキシ)]-2'-ニトロフェニル} -2-プロペニ-1-オンを得る。

【0235】IR (Neat) : $\nu_{\max} \text{cm}^{-1} = 1750, 1700$

Mass : $m/z = 471$ (M+Na⁺)

NMR (300MHz, CDCl₃) : $\delta^{\text{TMS}} = 1.44$ (9H, s), 1.81-2.30 (6H, m), 3.37-3.54 (2H, m), 4.13-4.37 (5H, m), 5.85 (1H, d, $J = 17.5$ Hz), 6.01 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 17.5$ Hzおよび10.5Hz), 6.82 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 9$ Hzおよび3Hz), 8.17 (1H, d, $J = 9$ Hz)。

【0236】(2) 10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-L-プロリルオキシ)プロピルオキシ] -7-エチル- (20S) -カンプトテシンの合成

1-[5'-(3'-(t-ブトキシカルボニル-L-プロリルオキシ)プロピルオキシ)]-2'-ニトロフェニル} -2-プロペニ-1-オンを用い、前記製造例34-(3)と同様の方法により淡黄色粉末の10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-L-プロリルオキシ)プロピルオキシ] -7-エチル- (20S) -カン

プトテシンを得る。

【0237】融点: 136-139°C

IR (Nujol) : $\nu_{\max} \text{cm}^{-1} = 3280, 1755, 1700, 1660$ Mass : $m/z = 648$ (M+H⁺)

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.31 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.36 (9H, s), 1.74-1.94 (6H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 3.18 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.27-3.40 (2H, m), 4.15-4.28 (1H, m), 4.24-4.37 (4H, m), 5.28 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.48-7.53 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J = 9$ Hz)。

【0238】(3) 10-[3'-(L-プロリルオキシ)プロピルオキシ] -7-エチル- (20S) -カンプトテシン塩酸塩の合成

20 10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-L-プロリルオキシ)プロピルオキシ] -7-エチル- (20S) -カンプトテシンから、前記製造例34-(4)と同様の方法により淡黄色粉末状の10-[3'-(L-プロリルオキシ)プロピルオキシ] -7-エチル- (20S) -カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0239】IR (Nujol) : $\nu_{\max} \text{cm}^{-1} = 3680, 1750, 1660, 1620$ Mass : $m/z = 548$ [(M-C1⁻)⁺]

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.81-2.06 (6H, m), 2.19-2.34 (2H, m), 3.17-3.24 (4H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.34 (2H, t, $J = 6$ Hz), 4.42 (2H, t, $J = 6$ Hz), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.50-7.55 (2H, m), 8.09 (1H, d, $J = 10$ Hz), 9.00-9.20 (1H, m)。

【0240】製造例38

40 10-[2'-(L-プロリルオキシ)エチルオキシ] -7-エチル- (20S) -カンプトテシン塩酸塩の合成

(1) 1-[5'-(2"-(t-ブトキシカルボニル-L-プロリルオキシ)エチルオキシ)]-2'-ニトロフェニル} -2-プロペニ-1-オンの合成

前記製造例34-(1)および(2)と同様にして1-[5'-(2"-(t-ブトキシカルボニル-L-プロリルオキシ)エチルオキシ)]-2'-ニトロフェニル} -2-プロペニ-1-オンを合成する。

【0241】IR (Neat) : $\nu_{\max} \text{cm}^{-1} = 1755$

0, 1700

Mass : m/z = 435 (M+H⁺)

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ^{TMS} = 1.44 (9H, s), 1.86-2.29 (4H, m), 3.37-3.57 (2H, m), 4.25-4.35 (3H, m), 4.48-4.53 (2H, m), 5.85 (1H, d, J=17.5Hz), 6.02 (1H, d, J=10.5Hz), 6.63 (1H, dd, J=17.5Hzおよび10.5Hz), 6.83 (1H, d, J=3.5Hz), 7.04 (1H, dd, J=9Hzおよび3Hz), 8.18 (1H, d, J=9Hz)。

【0242】 (2) 10-[2'-(t-ブロキシカルボニル-L-プロリルオキシ)エチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシンの合成

前記製造例34-(3)と同様にして10-[2'-(t-ブロキシカルボニル-L-プロリルオキシ)エチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシンを合成する。

【0243】融点: 203-205°C (分解)

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 1755, 1735, 1685, 1670, 1610

Mass : m/z = 634 (M+H⁺)

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : δ^{TMS} = 0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.37 (9H, s), 1.79-1.94および2.16-2.26 (6H, m), 3.19 (2H, q, J=7.5Hz), 3.28-3.40 (2H, m), 4.20-4.24 (1H, m), 4.45-4.56 (4H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.46-7.53 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=9.5Hz)。

【0244】 (3) 10-[2'-(L-プロリルオキシ)エチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

前記製造例34-(4)と同様にして10-[2'-(L-プロリルオキシ)エチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩を合成する。

【0245】融点: 170°C以上 (分解)

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 3680, 1750, 1655

Mass : m/z = 534 [(M-C₁H₁)⁺]

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : δ^{TMS} = 0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.32 (3H, t, J=7.5Hz), 1.80-2.09および2.23-2.35 (6H, m), 3.17-3.29 (4H, m), 4.40-4.47 (1H, m), 4.52 (2H, m), 4.62-4.69 (2H, m), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.29

(1H, s), 7.51-7.55 (2H, m), 8.10 (1H, d, J=9.5Hz), 9.03-9.23および10.23-10.43 (2H, m)。

【0246】製造例39

10-[2'-(2'-(L-プロリルオキシ)エチルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

(1) 1-[5'-(2'-(2'-(t-ブロキシカルボニル-L-プロリルオキシ)エチルオキシ)エチルオキシ]-2'-(ニトロフェニル)-2-プロペン-1-オノンの合成

前記製造例34-(1)および(2)と同様にして1-[5'-(2'-(2'-(t-ブロキシカルボニル-L-プロリルオキシ)エチルオキシ)エチルオキシ]-2'-(ニトロフェニル)-2-プロペン-1-オノンを合成する。

【0247】IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 1750, 1700

Mass : m/z = 479 (M+H⁺)

20 NMR (300MHz, CDCl₃) : δ^{TMS} = 1.45 (9H, s), 1.79-2.30 (4H, m), 3.33-3.59 (2H, m), 3.77 (2H, t, J=5Hz), 3.87 (2H, t, J=5Hz), 4.19-4.26 (2H, m), 4.26-4.36 (3H, m), 5.84 (1H, d, J=18Hz), 6.01 (1H, d, J=11Hz), 6.62 (1H, dd, J=18Hzおよび11Hz), 6.85 (1H, d, J=3Hz), 7.06 (1H, dd, J=9Hzおよび3Hz), 8.17 (1H, d, J=9Hz)。

30 【0248】 (2) 10-[2'-(2'-(t-ブロキシカルボニル-L-プロリルオキシ)エチルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシンの合成

前記製造例34-(3)と同様にして淡黄色粉末状の10-[2'-(2'-(t-ブロキシカルボニル-L-プロリルオキシ)エチルオキシ)エチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシンを合成する。

【0249】IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 3370, 1750, 1700, 1655 Mass : m/z = 678 (M+H⁺)

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : δ^{TMS} = 0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.37 (9H, s), 1.79-1.85 (4H, m), 1.79-1.94 (2H, m), 3.18 (2H, q, J=7.5Hz), 3.24-3.39 (2H, m), 3.69-3.77 (2H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 4.12-4.21 (1H, m), 4.21-4.28 (2H, m), 4.30-4.38 (2H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.27 (1

H, s), 7. 47-7. 54 (2H, m), 8. 07 (1H, d, J=10Hz)。

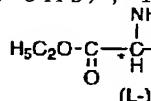
【0250】 (3) 10-[2'-(2"-[(L-プロリルオキシ)エチルオキシ]エチルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成
前記製造例34-(4)と同様にして10-[2'-(2"-[(L-プロリルオキシ)エチルオキシ]エチルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩を合成する。

【0251】融点: 170℃以上分解

IR (Nujol): ν_{max} cm⁻¹ = 3370, 1750, 1660

Mass: m/z = 578 [(M-C1⁻)⁺]

NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ^{TMS} = 0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.31 (3H,



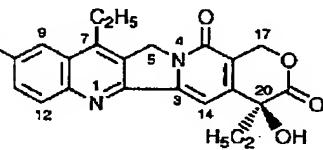
t, J=7.5Hz), 1.79-2.32 (6H, m), 3.12-3.28 (4H, m), 3.79 (2H, m), 3.89 (2H, m), 4.28-4.46 (5H, m), 5.28 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.30 (1H, s), 7.49-7.54 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=9.5Hz), 8.95-9.32 (2H, m)。

【0252】製造例40

10 10-[3'-(O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン(下記式で表されるカンプトテシン誘導体)塩酸塩の合成

【0253】

【化19】



20

【0254】 (1) 1-[5'-(3"-[(N-t-ブトキシカルボニル-O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ)プロピルオキシ]-2'ニトロフェニル]-2-プロペニー-1-オンの合成
前記製造例34-(1)および(2)と同様にして淡黄色油状の1-[5'-(3"-[(N-t-ブトキシカルボニル-O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ)プロピルオキシ]-2'ニトロフェニル]-2-プロペニー-1-オンを合成する。

【0255】IR (Neat): ν_{max} cm⁻¹ = 3370, 1740, 1715, 1680
NMR (300MHz, CDCl₃): δ^{TMS} = 1.26 (3H, t, J=7Hz), 1.44 (9H, s), 2.17 (2H, quintet, J=6Hz), 2.84 (1H, dd, J=16.5Hzおよび5Hz), 2.97 (1H, dd, J=16.5Hzおよび5Hz), 4.15 (1H, t, J=5Hz), 4.20 (4H, m), 4.29 (2H, t, J=6Hz), 4.53-4.57 (1H, m), 5.43 (1H, d, J=8Hz), 5.85 (1H, d, J=18Hz), 6.02 (1H, d, J=11Hz), 6.63 (1H, dd, J=18Hzおよび11Hz), 6.83 (1H, d, J=3Hz), 7.04 (1H, dd, J=9Hzおよび3Hz), 8.18 (1H, d, J=9Hz)。

【0256】(2) 10-[3'-(N-t-ブトキシカルボニル-O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシンの合成

前記製造例34-(3)と同様にして10-[3'-(N-t-ブトキシカルボニル-O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシンを合成する。

【0257】融点: 107-110℃

IR (Nujol): ν_{max} cm⁻¹ = 3260, 1750, 1720, 1660, 1610
Mass: m/z = 694 (M+H⁺)

30 NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ^{TMS} = 0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.14 (3H, t, J=7Hz), 1.32 (3H, t, J=7.5Hz), 1.36 (9H, s), 1.80-1.94 (2H, m), 2.14 (2H, quintet, J=6Hz), 2.68 (1H, dd, J=16Hzおよび8Hz), 2.81 (1H, dd, J=16Hzおよび6Hz), 3.19 (2H, q, J=7.5Hz), 4.06 (2H, q, J=7Hz), 4.23-4.33 (1H, m), 4.37 (4H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=7Hz), 7.50-7.53 (2H, m), 8.07 (1H, d, J=10Hz)。

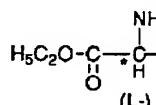
【0258】(3) 10-[3'-(O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

前記製造例34-(4)と同様にして10-[3'-(O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ)プロピルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩を合成する。

50

【0259】融点: 215°C以上 (分解)

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3690, 1750, 1660, 1620$ Mass : m/z = 594
[$(M-C_1^-)^+$]
NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J = 7.5Hz), 1.18 (3H, t, J = 7Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.80-1.94 (2H, m), 2.18 (2H, quinect, J = 6Hz), 3.00 (1H, dd, J = 17.5Hzおよび6Hz), 3.08 (1H, dd, J = 17.5Hzおよび6Hz), 3.20 (2H, q, J = 7Hz), 4.16 (1H, m),



【0262】(1) 1-[5'-[2'-(N-t-ブキシカルボニル-O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ)エチルオキシ]-2'-ニトロフェニル]-2-ブロペン-1-オンの合成

前記製造例34-(1)および(2)と同様にして1-[5'-[2'-(N-t-ブキシカルボニル-O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ)エチルオキシ]-2'-ニトロフェニル]-2-ブロペン-1-オンを合成する。

【0263】IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3430, 1720, 1680$

Mass : m/z = 481 (M+H⁺)

NMR (300MHz, CDCl₃) : $\delta^{\text{TMS}} = 1.26$ (3H, t, J = 7Hz), 1.44 (9H, s), 2.88 (1H, dd, J = 17Hzおよび5Hz), 3.02 (1H, dd, J = 17Hzおよび5Hz), 4.20 (2H, q, J = 7Hz), 4.27 (2H, m), 4.48 (2H, m), 4.55-4.61 (1H, m), 5.45 (1H, brd, J = 8Hz), 5.85 (1H, d, J = 17.5Hz), 6.02 (1H, d, J = 10.5Hz), 6.63 (1H, dd, J = 17.5Hzおよび10.5Hz), 6.85 (1H, d, J = 3Hz), 7.07 (1H, dd, J = 9Hzおよび3Hz), 8.19 (1H, d, J = 9Hz)。

【0264】(2) 10-[2'-(N-t-ブキシカルボニル-O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ)エチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシンの合成

前記製造例34-(3)と同様にして10-[2'-(N-t-ブキシカルボニル-O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ)エチルオキシ]-7-エチル-

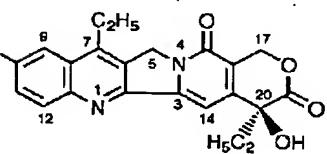
4.30 (2H, t, J = 6Hz), 4.32 (2H, t, J = 6Hz), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.50-7.53 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 10Hz), 8.65-8.78 (3H, m)。

【0260】製造例41

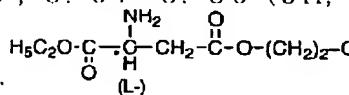
10-[2'-(O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ)エチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン (下記式で表されるカンプトテシン誘導体) 塩酸塩の合成

【0261】

【化20】



H, d d, J = 17. 5 Hz および 6 Hz), 3. 12 (1 H, d d, J = 17. 5 Hz および 5. 5 Hz), 3. 21 (2 H, q, J = 7. 5 Hz), 4. 19 (2 H, q, J = 7. 5 Hz), 4. 36 (1 H, b r m), 4. 47-4. 53 (4 H, m), 5. 30 (2 H, s), 5. 43 (2 H, s), 7. 29 (1 H, s), 7. 51-7. 54 (2 H, m), 8. 11 (1 H, d, J = 10 Hz), 8. 67-8. 80 (3 H,



【0270】 (1) 1- {5' - [2" - (2" - (N-t-ブトキシカルボニル-O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ) エチルオキシ) エチルオキシ] - 2' - ニトロフェニル} - 2-プロペン-1-オンの合成

前記製造例34-(1) および (2) と同様にして 1- {5' - [2" - (2" - (N-t-ブトキシカルボニル-O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ) エチルオキシ) エチルオキシ] - 2' - ニトロフェニル} - 2-プロペン-1-オンを合成する。

【0271】 IR (Neat) : ν_{max} cm⁻¹ = 3370, 1740, 1720, 1680
 Mass : m/z = 525 (M+H⁺)
 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ TMS = 1. 26 (3 H, t, J = 7 Hz), 1. 44 (9 H, s), 2. 85 (1 H, d d, J = 7 Hz および 5 Hz), 3. 01 (1 H, d d, J = 7 Hz および 5 Hz), 3. 75 (2 H, m), 3. 86-3. 90 (2 H, m), 4. 22-4. 31 (4 H, m), 4. 20 (2 H, q, J = 7 Hz), 4. 50-4. 62 (1 H, m), 5. 51 (1 H, b r d, J = 8 Hz), 5. 84 (1 H, d, J = 17. 5 Hz), 6. 01 (1 H, d, J = 10. 5 Hz), 6. 62 (1 H, d d, J = 17. 5 Hz および 10. 5 Hz), 6. 86 (1 H, d, J = 3 Hz), 7. 08 (1 H, d d, J = 9 Hz および 3 Hz), 8. 17 (1 H, d, J = 9 Hz)。

【0272】 (2) 10 - [2' - (2" - (N-t-ブトキシカルボニル-O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ) エチルオキシ) エチルオキシ] - 7-エチル - (20 S) - カンプトテシンの合成

前記製造例34-(3) と同様にして 10 - [2' - (2" - (N-t-ブトキシカルボニル-O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ) エチルオキシ) エチルオキシ] - 7-エチル - (20 S) - カンプトテシンを合成する。

【0273】 融点: 164°C以上 (分解)

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 3365, 1750

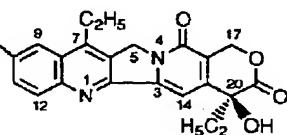
m)。

【0268】 製造例42

10 - {2' - [2" - (O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ) エチルオキシ] エチルオキシ} - 7-エチル - (20 S) - カンプトテシン (下記式で表されるカンプトテシン誘導体) 塩酸塩の合成

【0269】

【化21】



0, 1655

Mass : m/z = 724 (M+H⁺)

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ TMS = 0. 88 (3 H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 15 (3 H, t, J = 7 Hz), 1. 31 (3 H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 37 (9 H, s), 1. 79-1. 94 (2 H, m), 2. 66 (1 H, d d, J = 16 Hz および 6 Hz), 2. 78 (1 H, d d, J = 16 Hz および 6 Hz), 3. 18 (2 H, q, J = 7. 5 Hz), 3. 73 (2 H, t, J = 5 Hz), 3. 87 (2 H, m), 4. 07 (2 H, q, J = 7. 0 Hz), 4. 20 (2 H, m), 4. 30-4. 39 (3 H, m), 5. 28 (2 H, s), 5. 42 (2 H, s), 6. 48 (1 H, s), 7. 26 (1 H, d, J = 6 Hz), 7. 27 (1 H, s), 7. 49-7. 54 (2 H, m), 8. 07 (1 H, d, J = 10 Hz)。

【0274】 (3) 10 - {2' - [2" - (O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ) エチルオキシ] エチルオキシ} - 7-エチル - (20 S) - カンプトテシン 塩酸塩の合成

前記製造例34-(4) と同様にして 10 - {2' - [2" - (O-エチル-L-β-アスパルチルオキシ) エチルオキシ] エチルオキシ} - 7-エチル - (20 S) - カンプトテシン 塩酸塩を合成する。

【0275】 融点: 170°C以上 (分解)

IR (Nujol) : ν_{max} cm⁻¹ = 3375, 1750
 0, 1660

Mass : m/z = 624 [(M-C₁H₂)⁺]

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ TMS = 0. 88 (3 H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 19 (3 H, t, J = 7 Hz), 1. 32 (3 H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 79-1. 94 (2 H, m), 2. 99 (1 H, d d, J = 17. 5 Hz および 6 Hz), 3. 08 (1 H, d d, J = 17. 5 Hz および 6 Hz), 3. 19 (2 H, q, J = 7. 5 Hz), 3. 75 (2 H, m), 3. 88 (2 H, m), 4. 19 (2 H, q, J = 7 Hz), 4. 28-4. 35 (5 H, m), 5. 2

9 (2H, s), 5. 43 (2H, s), 7. 29 (1H, s), 7. 50-7. 55 (2H, m), 8. 08 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 8. 66-8. 82 (3H, m)。

【0276】製造例43

7-エチル-10-[3'-(グリシルーグリシルーグリシルーグリシルアミノ)プロピルオキシ]- (20S) -カシプトテシン塩酸塩の合成

(1) 7-エチル-10-[3'-(t-ブトキシカルボニルーグリシルーグリシルーグリシルーグリシルアミノ)プロピルオキシ]- (20S) -カシプトテシンの合成

製造例8-(1)と同様にして7-エチル-10-[3'-(アミノプロピルオキシ)- (20S) -カシプトテシン塩酸塩200mgと、t-ブトキシカルボニルーグリシルーグリシルーグリシルーグリシルアミノ)プロピルオキシ]- (20S) -カシプトテシン269mgを得る。

【0277】収率: 84%

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3290, 1750, 1710, 1650, 1625$
Mass : $m/z = 778$ ($M+H^+$)

NMR (300MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{d}_6\text{-DMSO}$) : $\delta^{\text{THS}} = 1.01$ (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1. 40 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1. 43 (9H, s), 1. 93 (2H, dq, $J=7.5\text{ Hz}$ および3Hz), 2. 01-2. 16 (2H, m), 3. 18 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3. 47 (2H, m), 3. 74 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 3. 83-3. 89 (6H, m), 4. 22 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$), 5. 24 (2H, s), 5. 29 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 5. 64 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 5. 88 (1H, s), 6. 55 (1H, m), 7. 38 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$), 7. 47 (1H, dd, $J=9\text{ Hz}$ および3Hz), 7. 56 (1H, s), 7. 85 (1H, t), 8. 07 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 8. 07-8. 17 (3H, m)。

【0278】(2) 7-エチル-10-[3'-(グリシルーグリシルーグリシルーグリシルアミノ)プロピルオキシ]- (20S) -カシプトテシン塩酸塩の合成

製造例8-(2)と同様にして7-エチル-10-[3'-(t-ブトキシカルボニルーグリシルーグリシルーグリシルーグリシルアミノ)プロピルオキシ]- (20S) -カシプトテシン261mgより黄色粉末状の7-エチル-10-[3'-(グリシルーグリシルーグリシルーグリシルアミノ)プロピルオキシ]- (20S) -カシプトテシン塩酸塩237mgを得る。

【0279】収率: 99%

融点: > 190°C (分解)

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3195, 1750, 1655, 1615$
Mass : $m/z = 678$ [$(M-C_1H_2)^+$]

NMR (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) : $\delta^{\text{THS}} = 0.88$ (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1. 32 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1. 80-2. 02 (4H, m), 3. 20 (2H, q, $J=8\text{ Hz}$), 3. 31 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 3. 61 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3. 70 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3. 76 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3. 84 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 4. 24 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$), 5. 31 (2H, s), 5. 43 (2H, s), 7. 29 (1H, s), 7. 51-7. 55 (2H, m), 8. 01 (1H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 8. 09 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 8. 14 (3H, br), 8. 18 (1H, t, $J=6\text{ Hz}$), 8. 40 (1H, t, $J=6\text{ Hz}$), 8. 74 (1H, t, $J=5.5\text{ Hz}$)。

【0280】製造例44

7-エチル-10-{2'-(2'-(グリシルーグリシル-1-フェニルアラニルーグリシルアミノ)エチルオキシ)- [2']-(t-ブトキシカルボニルーグリシルーグリシル-1-フェニルアラニルーグリシルアミノ)エチルオキシ}エチルオキシ]- (20S) -カシプトテシン塩酸塩の合成

(1) 7-エチル-10-{2'-(2'-(t-ブトキシカルボニルーグリシルーグリシル-1-フェニルアラニルーグリシルアミノ)エチルオキシ)エチルオキシ}- (20S) -カシプトテシンの合成

製造例8-(1)と同様にして7-エチル-10-{2'-(2'-(アミノエチルオキシ)エチルオキシ)- (20S) -カシプトテシン塩酸塩400mgと、t-ブトキシカルボニルーグリシルーグリシル-1-フェニルアラニルーグリシル2当量より黄色粉末状の7-エチル-10-{2'-(2'-(t-ブトキシカルボニルーグリシルーグリシル-1-フェニルアラニルーグリシルアミノ)エチルオキシ)エチルオキシ}- (20S) -カシプトテシン550mgを得る。

【0281】収率: 79%

融点: > 160°C (分解)

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3300, 1750$
Mass : $m/z = 898$ ($M+H^+$)

NMR (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) : $\delta^{\text{THS}} = 0.88$ (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1. 27 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1. 36 (9H, s), 1. 83-1. 89 (2H, m), 2. 78 (1H, dd, $J=14\text{ Hz}$ および10Hz), 3. 04 (1H, dd, $J=14\text{ Hz}$ および4.5Hz), 3. 18 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 3. 11-3. 80 (8H, m), 3. 29 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3. 84-3. 87

(2H, m), 4.34-4.36 (2H, m), 4.45-4.53 (1H, m), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.51 (1H, s), 7.00 (1H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.14-7.25 (5H, m), 7.27 (1H, s), 7.52-7.55 (2H, m), 7.83 (1H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.93 (1H, t, $J=5\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.29 (1H, t, $J=5.5\text{ Hz}$).

【0282】(2) 7-エチル-10-{2'-(2'-(グリシル-グリシル-L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)エチルオキシ)エチルオキシ}- (20S) -カシプトテシン塩酸塩の合成

製造例8-(2)と同様にして7-エチル-10-{2'-(2'-(t-ブトキシカルボニル-グリシル-L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)エチルオキシ)エチルオキシ}- (20S) -カシプトテシン550mgより黄色粉末状の7-エチル-10-{2'-(2'-(グリシル-グリシル-L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)エチルオキシ)エチルオキシ}- (20S) -カシプトテシン塩酸塩334mgを得る。

【0283】収率: 65%

融点: >165°C (分解)

CM-Dextran-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-(CH₂CH₂O)₂

【0286】製造例22と同様にしてCM-デキストラン・ナトリウム塩(CM化度=0.5)2.3gと製造例44で得た7-エチル-10-{2'-(2'-(グリシル-グリシル-L-フェニルアラニル-グリシルアミノ)エチルオキシ)エチルオキシ}- (20S) -カシプトテシン塩酸塩310mgより所望のカシプトテシン誘導体1.83gを淡黄色粉末状複合体として得る。380nmにおける吸収により7-エチル-10-(2'-アミノエチルオキシ-エチルオキシ)- (20S) -カシプトテシン塩酸塩として求めた含量は1.6%である。GPC分析による分析の結果、求められる平均分子量は200,000、多分散度Mw/Mnは1.38である。

【0287】製造例46

7-エチル-10-[3'-(グリシル-グリシル-L-フェニルアラニル-グリシルオキシ)プロピルオキシ]- (20S) -カシプトテシン塩酸塩の合成

(1) 7-エチル-10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-グリシル-グリシル-L-フェニルアラニル-グリシルオキシ)プロピルオキシ]- (20S) -カシ

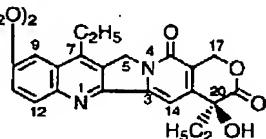
IR (Nujol): $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3225, 1750, 1655$
 Mass: $m/z = 798$ [(M-C1-)⁺]
 NMR (300MHz, d₆-DMSO): $\delta^{\text{THS}} = 0.88$ (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.26-1.34 (3H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.82 (1H, dd, $J=14\text{ Hz}$ および10Hz), 3.06 (1H, dd, $J=14\text{ Hz}$ および5.5Hz), 3.20 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.29 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 3.55 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$), 3.62-3.80 (6H, m), 3.82-3.89 (2H, m), 4.33-4.37 (2H, m), 4.51-4.58 (1H, m), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.14-7.25 (5H, m), 7.30 (1H, s), 7.53-7.56 (2H, m), 7.94 (1H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 8.14 (3H, br), 8.32 (1H, t, $J=6\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.60 (1H, t, $J=5.5\text{ Hz}$)。

【0284】製造例45

下記式で表されるカシプトテシン誘導体の合成

【0285】

【化22】



プロテシンの合成

7-エチル-10-(3'-ヒドロキシプロピルオキシ)- (20S) -カシプトテシン50mgと、t-ブトキシカルボニル-グリシル-グリシル-L-フェニルアラニル-グリシン2当量並びに触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを乾燥ジメチルホルムアミド2.5mlに混じ、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド3当量を加える。室温一夜反応後、製造例8-(1)と同様に処理して黄色粉末状の7-エチル-10-[3'-(t-ブトキシカルボニル-グリシル-グリシル-L-フェニルアラニル-グリシン)プロピルオキシ]- (20S) -カシプトテシン71mgを得る。

【0288】収率: 74%

IR (Nujol): $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3300, 1750$

0, 1660

Mass: $m/z = 869$ (M+H⁺)

NMR (300MHz, d₆-DMSO): $\delta^{\text{THS}} = 0.88$ (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.31 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.37 (9H, s), 1.80-1.94 (2H, m), 2.11-2.20 (2

H, m), 2.72 (1H, d d, J = 14 Hz および 10 Hz), 3.02 (1H, d d, J = 14 Hz および 5 Hz), 3.18 (2H, q, J = 7 Hz), 3.52-3.79 (4H, m), 3.88 (2H, d d, J = 6 Hz および 2 Hz), 4.30 (4H, t, J = 6 Hz), 4.50 (1H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.50 (1H, s), 6.98 (1H, t, J = 6 Hz), 7.12-7.25 (5H, m), 7.27 (1H, s), 7.51-7.55 (2H, m), 7.88 (1H, t, J = 5 Hz), 8.08 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.32 (1H, t, J = 5 Hz)。

【0289】(2) 7-エチル-10-[3'-(グリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリシルオキシ) プロピルオキシ]-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例8-(2)と同様にして7-エチル-10-[3'-(t-ブトキシカルボニルグリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリシルオキシ) プロピルオキシ]-(20S)-カンプトテシン5.8mgより黄色粉末状の7-エチル-10-[3'-(グリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリシルオキシ) プロピルオキシ]-(20S)-カンプトテシン塩酸塩3.9mgを得る。

CM-Dextran-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-O-(CH₂)₃-O-

【0290】収率: 7.2%

融点: > 167°C (分解)

IR (Nujol): $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3285, 1745, 1655$

Mass: $m/z = 769$ [(M-C1⁻)⁺]

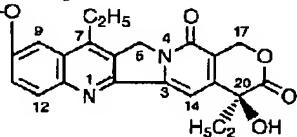
NMR (300MHz, d₆-DMSO): $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J = 7 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.80-1.93 (2H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.72 (1H, d d, J = 14 Hz および 10 Hz), 3.02 (1H, d d, J = 14 Hz および 4.5 Hz), 3.18 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.54-3.92 (6H, m), 4.31 (4H, t, J = 6 Hz), 4.51-4.59 (1H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.13-7.22 (5H, m), 7.27 (1H, s), 7.51-7.56 (2H, m), 8.03 (3H, b r), 8.09 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.35 (1H, d, J = 9 Hz), 8.51 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.60 (1H, t, J = 6 Hz)。

【0291】製造例47

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

【0292】

【化23】



Mass: $m/z = 464$ [(M-C1⁻)⁺]
NMR (300MHz, d₆-DMSO): $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.77-1.93 (6H, m), 2.90 (2H, t, J = 7 Hz), 3.20 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.24 (2H, t, J = 6 Hz), 5.31 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.50-7.53 (2H, m), 8.00 (3H, b r), 8.09 (1H, d, J = 10 Hz)。

【0296】製造例49

10-[4'-(グリシルグリシル-L-フェニルアラニルグリシルアミノ) ブチルオキシ]-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成
製造例1と同様にして、黄色粉末状の10-[4'-(アミノブチルオキシ)-7-エチル-(20S)-カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0295】融点: > 200°C (分解)

IR (Nujol): $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3410, 1745, 1655, 1615$

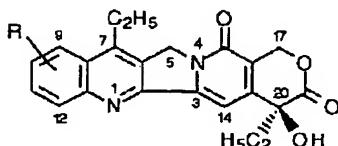
【0297】融点: > 156°C (分解)
IR (Nujol): $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3270, 1745, 1655, 1615$

分析による分析の結果、求められる平均分子量は181,000、多分散度Mw/Mnは1.76である。

【0308】製造例54～69

前記製造例22または23と同様にして、下記表3記載

表3



製造例番号	原料化合物の製造例番号	R
54	8	10-CM-Dextran-Na-L-Tyr-NH-(CH ₂) ₃ -O-
55	10	10-CM-Dextran-Na-L-Ser-NH-(CH ₂) ₃ -O-
56	12	10-CM-Dextran-Na-L-Phe-Gly-NH-(CH ₂) ₂ -O-
57	13	9-CM-Dextran-Na-L-Phe-Gly-NH-(CH ₂) ₃ -O-
58	14	11-CM-Dextran-Na-L-Phe-Gly-NH-(CH ₂) ₃ -O-
59	15	10-CM-Dextran-Na-L-Tyr-Gly-NH-(CH ₂) ₃ -O-
60	34	10-CM-Dextran-Na-L-Ala-O-(CH ₂) ₃ -O-
61	35	10-CM-Dextran-Na-L-Ala-O-(CH ₂) ₂ -O-
62	36	10-CM-Dextran-Na-L-Ala-O-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-
63	37	10-CM-Dextran-Na-L-Pro-O-(CH ₂) ₃ -O-
64	38	10-CM-Dextran-Na-L-Pro-O-(CH ₂) ₂ -O-
65	39	10-CM-Dextran-Na-L-Pro-O-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-
66	40	10-CM-Dextran-Na-L-β-Asp(OC ₂ H ₅)-O-(CH ₂) ₃ -O-
67	41	10-CM-Dextran-Na-L-β-Asp(OC ₂ H ₅)-O-(CH ₂) ₂ -O-
68	42	10-CM-Dextran-Na-L-β-Asp(OC ₂ H ₅)-O-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-
69	50	10-CM-Dextran-Na-Gly-L-Phe-Gly-Gly-N(CH ₃)-(CH ₂) ₃ -O-

【0310】製造例70

7-エチル-10-[3'-(グリシルーグリシルアミノ)プロピルオキシ]-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例11と同様にして、黄色粉末状の7-エチル-10-[3'-(グリシルーグリシルアミノ)プロピルオキシ]-(20S)-カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0311】融点: >181°C (分解)

IR (Nujol): ν_{max} cm⁻¹ = 3300, 1750, 1660, 1615

Mass: m/z = 564 [(M-C1¹)⁺]

NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ^{H} = 0.88 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.80-1.93 (2H,

の対応する原料化合物から下記表3記載のカンプトテシン誘導体を得る。

【0309】

【表3】

m), 1.93-2.03 (2H, m), 3.15-3.26 (2H, m), 3.27-3.36 (2H, m), 3.57-3.64 (2H, m), 3.79 (2H, d, J = 5.5Hz), 4.25 (2H, br t), 5.31 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.49-7.55 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 9Hz), 8.05-8.25 (3H, br t), 8.21 (1H, br t), 8.71 (1H, br d)。

【0312】製造例71

7-エチル-10-[3'-(D-フェニルアラニル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-(20S)-カンプトテシン塩酸塩の合成

50 製造例11と同様にして、黄色粉末状の7-エチル-10-

0- [3' - (D-フェニルアラニルーグリシルアミノ) プロピルオキシ] - (20S) - カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0313】融点: > 180°C (分解)

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3250, 1745, 1655, 1610$
 Mass : $m/z = 654$ [(M-C1⁻)⁺]
 NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J=7.5Hz), 1.32 (3H, t, J=7.5Hz), 1.80-1.91 (2H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 2.97 (1H, dd, J=14Hz, 7.5Hz), 3.10 (1H, dd, J=14Hz, 6Hz), 3.15-3.29 (2H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=16Hz, 6Hz), 3.80 (1H, dd, J=16Hz, 6Hz), 4.09 (1H, m), 4.25 (2H, t, J=7Hz), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.22-7.35 (6H, m), 7.47-7.55 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=9.5Hz), 8.19 (1H, br t), 8.25-8.42 (3H, br)。

【0314】製造例72

7-エチル-10- [3' - (グリシルーグリシルーグリシルアミノ) プロピルオキシ] - (20S) - カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例11と同様にして、黄色粉末状の7-エチル-10- [3' - (グリシルーグリシルーグリシルアミノ) プロピルオキシ] - (20S) - カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0315】融点: > 158°C (分解)

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3250, 1750, 1655, 1615$
 Mass : $m/z = 621$ [(M-C1⁻)⁺]
 NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J=7Hz), 1.32 (3H, t, J=7Hz), 1.80-2.20 (4H, m), 3.20 (2H, q, J=7Hz), 3.31 (2H, q, J=7Hz), 3.61 (2H, q, J=6Hz), 3.71 (2H, d, J=5.5Hz), 3.84 (2H, d, J=6Hz), 4.24 (2H, t, J=6Hz), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.56 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=9Hz), 8.06 (1H, t, J=6Hz), 8.19 (1H, d, J=9Hz), 8.19 (3H, br), 8.36 (1H, t, J=6Hz), 8.80 (1H, t, J=5.5Hz)。

【0316】製造例73

7-エチル-10- [3' - (グリシルーグリシルーグ

リシルーグリシルーグリシルアミノ) プロピルオキシ] - (20S) - カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例11 - (1) および製造例8 - (2) と同様にして、黄色粉末状の7-エチル-10- [3' - (グリシルーグリシルーグリシルーグリシルアミノ) プロピルオキシ] - (20S) - カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0317】融点: > 186°C (分解)

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3220, 1745, 1655, 1610$
 Mass : $m/z = 735$ [(M-C1⁻)⁺]

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J=7.5Hz), 1.32 (3H, t, J=7.5Hz), 1.83-1.91 (2H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 3.16-3.34 (2H, mt), 3.30 (2H, q, J=6Hz), 3.69 (2H, d, J=5.5Hz), 3.74-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, d, J=5.5Hz), 4.24 (2H, t, J=6Hz), 5.31 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.30 (1H, s), 7.51-7.55 (2H, m), 8.00 (1H, t, J=6Hz), 8.10 (1H, d, J=9.5Hz), 8.18 (3H, br), 8.23 (1H, t, J=6Hz), 8.28 (1H, t, J=5.5Hz), 8.43 (1H, t, J=5.5Hz), 8.82 (1H, t, J=5.5Hz)。

【0318】製造例74

7-エチル-10- [3' - (グリシルーグリシル-D-フェニルアラニルーグリシルアミノ) プロピルオキシ] - (20S) - カンプトテシン塩酸塩の合成

製造例11 - (1) および製造例8 - (2) と同様にして、黄色粉末状の7-エチル-10- [3' - (グリシルーグリシル-D-フェニルアラニルーグリシルアミノ) プロピルオキシ] - (20S) - カンプトテシン塩酸塩を得る。

【0319】融点: > 136°C (分解)

IR (Nujol) : $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1} = 3220, 1745, 1655$
 Mass : $m/z = 768$ [(M-C1⁻)⁺]

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$ (3H, t, J=7.5Hz), 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.80-1.93 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.80 (1H, dd, J=14Hz, 10Hz), 3.04 (1H, dd, J=14Hz, 4.5Hz), 3.14-3.24 (2H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.54-4.20 (6H, m), 4.25 (2H, br t), 4.48-4.58 (1H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.13-7.27 (5H, m), 7.28 (1H, s), 7.50

1 (1H, m), 7. 50-7. 56 (1H, m), 7. 95 (1H, br t), 8. 09 (1H, d, J = 9 Hz), 8. 04-8. 17 (3H, br), 8. 35 (1H, br t), 8. 39 (1H, br d), 8. 59 (1H, br t)。

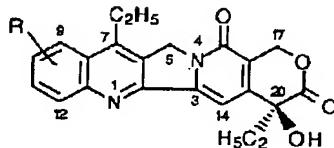
【0320】製造例75~78

製造例1の生成物から製造例8または製造例11と同様にして、下記表4記載の化合物を得る。

【0321】

【表4】

表4



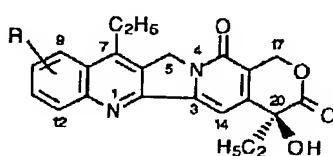
製造例番号	R
75	HCl-10-L-Leu-Gly-NH-(CH ₂) ₃ -O-
76	HCl-10-L-Tyr-Gly-NH-(CH ₂) ₃ -O-
77	HCl-10-L-Val-Gly-NH-(CH ₂) ₃ -O-
78	HCl-10-Gly-L-Phe-NH-(CH ₂) ₃ -O-

【0322】製造例79~80

製造例4または製造例5の生成物から製造例8または製造例11と同様にして、下記表5記載の化合物を得る。

【0323】

表5



製造例番号	R
79	HCl-9-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-(CH ₂) ₃ -O-
80	HCl-11-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-(CH ₂) ₃ -O-

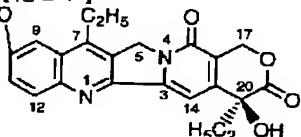
【0324】製造例81

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

CM-Dextran-Na-Gly-Gly-NH-(CH₂)₃-O-

【0325】

【化27】



【0326】CM-デキストラン・ナトリウム塩 (CM 40
化度=0.65) 2220mgと製造例70で得た7-
エチル-10- [3'-(グリシルーグリシルアミノ)
プロピルオキシ] - (20S) - カンプトテシン塩酸塩
222mgを製造例23と同様に処理して淡黄色粉末状
の所望のカンプトテシン誘導体 2310mgを得る。3
80nmにおける吸収により 10- (3' - アミノプロ
ピルオキシ) - 7-エチル- (20S) - カンプトテシ

ン塩酸塩 (製造例1- (8-1) の化合物) として求めた含量は 5.2% である。GPC分析による分析の結果、求められる平均分子量は 166,000、多分散度 M_w/M_n は 1.55 である。

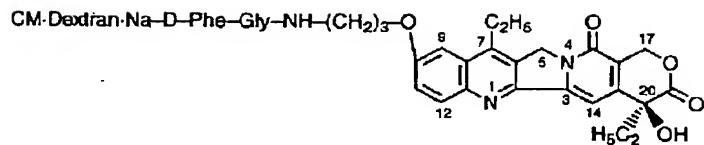
【0327】製造例82

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

【0328】

【化28】

73



74

【0329】 CM-デキストラン・ナトリウム塩 (CM
化度=0.55) 2320mgと製造例71で得た7-
エチル-10-[3'-(D-フェニルアラニル-グリ-
シルアミノ)プロピルオキシ]- (20S)-
カンプトテシン塩酸塩 291mgを製造例23と同様に処理して
淡黄色粉末状の所望のカンプトテシン誘導体 1964mg
を得る。380nmにおける吸収により 10-(3'
-アミノプロピルオキシ)-7-エチル- (20S)-

CM-Dextran-Na-Gly-Gly-D-Phe-Gly-NH-(CH₂)₃-O

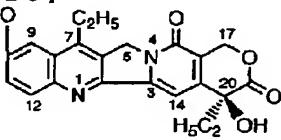
カンプトテシン塩酸塩 (製造例1-(8-1)の化合物)
として求めた含量は 6.7%である。GPC分析に
による分析の結果、求められる平均分子量は 184,000、
多分散度Mw/Mnは 1.57である。

【0330】 製造例83

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

【0331】

【化29】



【0332】 CM-デキストラン・ナトリウム塩 (CM
化度=0.55) 2240mgと製造例74で得た7-
エチル-10-[3'-(グリシル-グリシル-D-フ-
エニルアラニル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-
(20S)-カンプトテシン塩酸塩 291mgを製造例
23と同様に処理して淡黄色粉末状の所望のカンプトテ
シン誘導体 2005mgを得る。380nmにおける吸
収により 10-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-
エチル- (20S)-カンプトテシン塩酸塩 (製造例1
CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-NH-(CH₂)₃-O

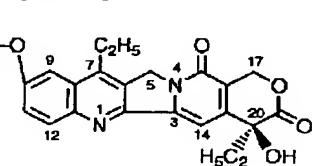
20-(8-1)の化合物)として求めた含量は 5.5%で
ある。GPC分析による分析の結果、求められる平均分子
量は 148,000、多分散度Mw/Mnは 1.84
である。

【0333】 製造例84

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

【0334】

【化30】



【0335】 CM-デキストラン・ナトリウム塩 (CM
化度=0.45) 2000mgと製造例72で得た7-
エチル-10-[3'-(グリシル-グリシル-グリシ-
ルアミノ)プロピルオキシ]- (20S)-カンプトテ
シン塩酸塩 260mgを製造例23と同様に処理して淡
黄色粉末状の所望のカンプトテシン誘導体 1901mg
を得る。380nmにおける吸収により 10-(3'-
アミノプロピルオキシ)-7-エチル- (20S)-カ
ンプトテシン塩酸塩 (製造例1
CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NH-(CH₂)₃-O

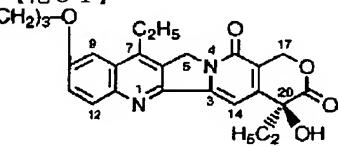
ンプトテシン塩酸塩 (製造例1-(8-1)の化合物)
として求めた含量は 5.3%である。GPC分析による
分析の結果、求められる平均分子量は 138,000、
多分散度Mw/Mnは 1.51である。

【0336】 製造例85

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

【0337】

【化31】



【0338】 CM-デキストラン・ナトリウム塩 (CM
化度=0.45) 1640mgと製造例73で得た7-
エチル-10-[3'-(グリシル-グリシル-グリシ-
ル-グリシル-グリシルアミノ)プロピルオキシ]-

(20S)-カンプトテシン塩酸塩 230mgを製造例
23と同様に処理して淡黄色粉末状の所望のカンプトテ
シン誘導体 1700mgを得る。380nmにおける吸
収により 10-(3'-アミノプロピルオキシ)-7-

エチル-（20S）-カンプトシン塩酸塩（製造例1-（8-1）の化合物）として求めた含量は4.7%である。GPC分析による分析の結果、求められる平均分子量は149,000、多分散度Mw/Mnは1.50である。

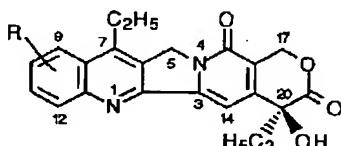
【0339】製造例86～92

対応原料化合物から製造例22または製造例23と同様にして、下記表6記載の化合物を得る。なお、表中のCM・Pullulan・Naはカルボキシメチルブルラン・ナトリウム塩を表す。以下同様。

【0340】

【表6】

表6



製造例番号	原料化合物の 製造例番号	R
86	77	10-CM-Dextran-Na-L-Val-Gly-NH-(CH ₂) ₃ -O-
87	75	10-CM-Dextran-Na-L-Leu-Gly-NH-(CH ₂) ₃ -O-
88	76	10-CM-Dextran-Na-L-Tyr-Gly-NH-(CH ₂) ₃ -O-
89	78	10-CM-Dextran-Na-Gly-L-Phe-NH-(CH ₂) ₃ -O-
90	16	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-(CH ₂) ₃ -O-
91	79	9-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-(CH ₂) ₃ -O-
92	80	11-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-(CH ₂) ₃ -O-

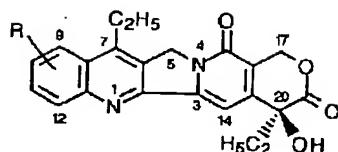
【0341】製造例93～113

前記製造例11と同様にして、下記表5記載の対応する原料化合物から下記表7記載の化合物を得る。

【0342】

【表7】

表7



製造例番号	原料化合物の製造例番号	R
9 3	7	HCl-10-Gly-Gly-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
9 4	7	HCl-10-Gly-Gly-Gly-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
9 5	7	HCl-10-Gly-Gly-Gly-Gly-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
9 6	2	HCl-10-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-
9 7	2	HCl-10-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-
9 8	2	HCl-10-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-
9 9	3	HCl-10-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
1 0 0	3	HCl-10-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
1 0 1	3	HCl-10-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
1 0 2	4	HCl-9-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
1 0 3	4	HCl-9-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
1 0 4	4	HCl-9-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
1 0 5	5	HCl-11-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
1 0 6	5	HCl-11-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
1 0 7	5	HCl-11-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
1 0 8	6	HCl-10-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-CH ₂ CH ₂ O-
1 0 9	6	HCl-10-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-CH ₂ CH ₂ O-
1 1 0	6	HCl-10-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-CH ₂ CH ₂ O-
1 1 1	4 8	HCl-10-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
1 1 2	4 8	HCl-10-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
1 1 3	4 8	HCl-10-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-

【0343】製造例114～158

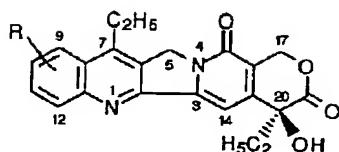
前記製造例22または製造例23と同様にして、下記表8～10記載の対応する原料化合物から下記表8～10

記載の化合物を得る。

【0344】

【表8】

表8

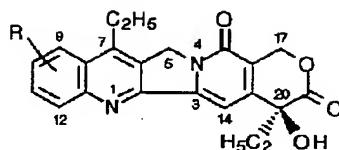


製造例番号	原料化合物の 製造例番号	R
114	70	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
115	72	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
116	43	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
117	93	10-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
118	93	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
119	94	10-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
120	94	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
121	95	10-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
122	95	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
123	96	10-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-
124	96	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-
125	97	10-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-
126	97	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-
127	98	10-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-
128	98	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-

【0345】

【表9】

表9

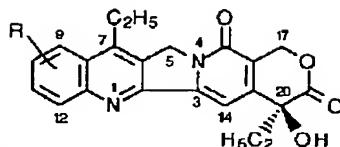


製造例番号	原料化合物の製造例番号	R
129	99	10-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ -CH ₂ CH ₂ O-
130	99	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ -CH ₂ CH ₂ O-
131	100	10-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ -CH ₂ CH ₂ O-
132	100	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ -CH ₂ CH ₂ O-
133	101	10-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ -CH ₂ CH ₂ O-
134	101	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ -CH ₂ CH ₂ O-
135	102	9-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
136	102	9-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
137	103	9-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
138	103	9-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
139	104	9-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
140	104	9-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
141	105	11-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
142	105	11-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
143	106	11-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
144	106	11-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-

【0346】

【表10】

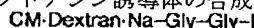
表10



製造例番号	原料化合物の製造例番号	R
145	107	11-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ -CH ₂ O-
146	107	11-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ -CH ₂ O-
147	108	10-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-CH ₂ CH ₂ O-
148	108	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-CH ₂ CH ₂ O-
149	109	10-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-CH ₂ CH ₂ O-
150	109	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-CH ₂ CH ₂ O-
151	110	10-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-CH ₂ CH ₂ O-
152	110	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ O-CH ₂ CH ₂ O-
153	111	10-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ -CH ₂ CH ₂ O-
154	111	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ -CH ₂ CH ₂ O-
155	112	10-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ -CH ₂ CH ₂ O-
156	112	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ -CH ₂ CH ₂ O-
157	113	10-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ -CH ₂ CH ₂ O-
158	113	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH ₂ CH ₂ -CH ₂ CH ₂ O-

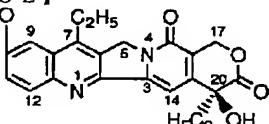
【0347】製造例159

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成



【0348】

【化32】



【0349】CM-デキストラン・ナトリウム塩 (CM化度=0.55) 5.0 g と製造例16-(2) で得た10-[3'-(グリシルーグリシル-L-フェニルアラニルーグリシルアミノ) プロピルオキシ] -7-エチル- (20S) -カンプトテシン塩酸塩 650 mg を製造例23と同様に処理して所望のカンプトテシン誘導体 4.989 g を得る。380 nmにおける吸収により10-(3'アミノプロピルオキシ) -7-エチル-

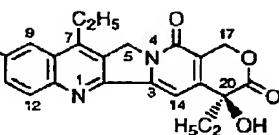
(20S) -カンプトテシン塩酸塩 (製造例1-(8-1) の化合物) として求めた含量は5.4%である。GPC分析による分析の結果、求められる平均分子量は159000、多分散度Mw/Mnは1.4である。

【0350】製造例160

下記式で表されるカンプトテシン誘導体の合成

【0351】

【化33】

CM-Dextran-Na-Gly-Gly-Gly-NH-(CH₂)₃-O-

【0352】 CM-デキストラン・ナトリウム塩 (CM
化度=0.45) 5.21 g と製造例4-3で得た10-
[3'-(グリシルーグリシルーグリシルーグリシルア
ミノ) プロピルオキシ] -7-エチル- (20S) -カ
ンプトテシン塩酸塩 6.79 mg を製造例2-2と同様に処
理して所望のカンプトテシン誘導体 5.22 g を淡黄色
粉末状複合体として得る。380 nmにおける吸収によ
り 10-(3'-(アミノプロピルオキシ) -7-エチル-
(20S) -カンプトテシン塩酸塩 (製造例1-(8-
1) の化合物) として求めた含量は 5.6% である。
GPC分析による分析の結果、求められる平均分子量は
139000、多分散度Mw/Mnは1.6である。

【0353】参考例1

(1) デキストラン [ファルマシア社製、Dextran T-110、平均分子量: 100,000 (GPC法)] 2.9 g を水 290 ml に溶解する。この溶液に 0 ~ 5°C で水素化ホウ素ナトリウム 1.45 g を加え、5°C で 1 夜攪拌する。反応液に酢酸を滴下して pH 5 とし、室温で更に 3 時間攪拌する。2 N 水酸化ナトリウムで pH 7 に調整し、激しく攪拌しながら、エタノール 1.2 リットルを加える。静置して不溶物を沈殿させたのち、デカンテーションにより上澄みを除去し、残渣を遠心分離する。残渣を水 0.5 リットルに溶解して凍結

表11

参考例番号	CM-デキストランナトリウム塩の カルボキシメチル化度 (中和滴定法)
2	0.4
3	0.45
4	0.5
5	0.55
6	0.6
7	0.64
8	0.65

【0357】参考例9

ブルラン [林原生物化学研究所株式会社製、平均分子
量: 150000 (GPC法)] を参考例1と同様に処
理することにより、カルボキシメチルブルラン (CM-
ブルラン) ナトリウム塩 [カルボキシメチル化度 (中和
滴定法): 0.5] を得る。

【0358】

【効果】本発明の医薬組成物は、とりわけ抗腫瘍薬とし

乾燥し、白色粉末 2.6. 3 g を得る。

【0354】 (2) 上記 (1) で得られる白色粉末 1.0
0 g を水 1000 ml に溶解し、この溶液に氷冷下で水
酸化ナトリウム 400 g を加え、30 分間攪拌する。反
応液を室温に戻した後、モノクロロ酢酸 220 g の水溶
液 660 ml を滴下し、40°C で 18 時間攪拌する。反
応液を 10°C 以下に冷却し、酢酸で pH 8 ~ 9 に調整す
る。反応液を激しく攪拌しながら、メタノール 8 リット
ルを加え、不溶物を沈殿させる。不溶物を濾取し、純水
5 リットルに溶解し、限外濾過で脱塩する。残液を減圧
濃縮し、濃縮液を濾過する。濾液にエタノールを加え、
析出した沈殿物を濾取し、水性エタノール、アセトンで
洗浄後、室温および 50°C で減圧乾燥することにより、
カルボキシメチルデキストラン (CM-デキストラン)
ナトリウム塩 [カルボキシメチル化度 (中和滴定法):
0.45] 1.01 g を得る。

【0355】参考例2~8

モノクロロ酢酸の使用量を変え、参考例1と同様に実施
することにより、下記表11の CM-デキストラン・ナ
トリウム塩を得る。

【0356】

【表11】

て好適に用いることができる。すなわち、本発明の有効
成分であるカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許
容しうる塩は、優れた抗腫瘍活性を有する。

【0359】このため、本発明の医薬組成物は、 固形腫
瘍 [例えば、肺癌、子宮癌、卵巣癌、乳癌、消化器癌
(大腸癌、胃癌、すい癌等)、肝癌、腎癌、前立腺癌、
頭頸部癌、悪性リンパ腫等]、液性腫瘍 (例えば、白
血病等) の治療薬に適用することができる。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.